

Bernard BÉGAUD

DICTIONNAIRE DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

troisième édition

ARME-Pharmacovigilance Editions

(Association pour la Recherche Méthodologique en Pharmacovigilance)

Bernard BEGAUD

DICTIONNAIRE DE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

Troisième édition

(deuxième tirage)

ARME-Pharmacovigilance Editions
(Association pour la Recherche MEthodologique en Pharmacovigilance)

Bernard BEGAUD

Dictionnaire de Pharmaco-épidémiologie

Troisième édition

(deuxième tirage)

Comité de lecture

Annie Fourrier, Françoise Haramburu,
Ghada Miremont, Nicholas Moore, Cécile Rue-Fenouche

ARME-Pharmacovigilance Editions - Bordeaux
(Association pour la Recherche Méthodologique en Pharmacovigilance)

Publications ARME-Pharmacovigilance

- **Analyse d'incidence en Pharmacovigilance : application à la notification spontanée**
1ère édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1991
2ème édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1992
- **Methodological approaches in pharmacoepidemiology : application to spontaneous reporting**
Amsterdam : Elsevier Science Publishers B.V., 1993
- **Etudes de cohortes en Pharmacovigilance**
1ère édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1993
2ème édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1995
- **Cadre juridique des études de cohortes en Pharmacovigilance**
1ère édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1994
2ème édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1995
- **Données françaises de morbidité utiles en Pharmacovigilance**
1ère édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1994
2ème édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1997
- **Bégaud B. Dictionnaire de Pharmaco-épidémiologie**
1ère édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1995
2ème édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1995
3ème édition, Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1998
- **Tubert-Bitter P, Manfredi R, Bégaud B. Nombre de sujets nécessaires pour démontrer l'équivalence entre deux risques**
Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1996
- **Bégaud B, Martin Arias LH. Diccionario de farmacoepidemiologia**
Barcelona : Masson-Salvat Editions, 1996
- **Bégaud B. Mesures de risque et d'association en pharmaco-épidémiologie**
Bordeaux : ARME-Pharmacovigilance Editions, 1998

© 1998, Arme-Pharmacovigilance Editions - Bordeaux
Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex

Dépôt légal - 2e trimestre 1998
Tous droits de reproduction réservés (article 40 de la loi du 11 Mars 1957)
ISBN n° 2-909176-13-4

ARME-Pharmacovigilance

ARME-Pharmacovigilance est une association Loi 1901, dont le but est la recherche, la proposition et la diffusion de nouvelles approches méthodologiques pour la détection et l'évaluation des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché.

ARME-Pharmacovigilance existe grâce au soutien et à la participation active des laboratoires pharmaceutiques adhérents :

Asta Medica

Pierre Fabre Médicament

GlaxoWellcome

Hoechst Marion Roussel (H.M.R.)

I.R.I.S. Institut de Recherches Internationales Servier

Jouveinal

Lundbeck France

Novartis Pharma

Rhône-Poulenc Rorer

Produits Roche

Sanofi Winthrop

Synthélabo Recherche

Nous tenons tout particulièrement à remercier pour leur aide et leurs conseils les personnes suivantes :

Lucien **Abenhaim** (Université McGill, Montréal), Driss **Berdaï** (Agence Européenne du Médicament, Londres), Corinne **Blachier** (Laboratoires Lilly France), Brigitte **Bons** (Laboratoires GlaxoWellcome), Gilles **Bouvenot** (Université Aix-Marseille 2), Anne **Castot** (Agence du médicament, Saint-Denis), François **Coignard** (Genève), Michael **Kramer** (Université McGill, Montréal), Yola **Moride** (Université de Montréal), Rachid L. **Salmi** (INSERM U330, Université Victor Segalen, Bordeaux), Daniel **Schwartz** (Faculté de Médecine Paris-Sud), Pascale **Tubert-Bitter** (INSERM U472, Villejuif)

et Véronique **Gigou** (ARME-Pharmacovigilance) qui a frappé et mis en forme, sans découragement, les innombrables manuscrits de ce dictionnaire.

SOMMAIRE

- Préface de la troisième édition	1
- Dictionnaire français	3
- Références	221
- Annexe 1 : différents types d'études en pharmaco-épidémiologie	223
- Annexe 2 : différents types de relations entre exposition et maladie	225
- Annexe 3 : termes impropres fréquemment utilisés dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie	227
- Index anglais	229

PREFACE

DE LA TROISIEME EDITION

Ce dictionnaire est né d'un glossaire de termes que nous avons jugé nécessaire d'inclure à la fin de plusieurs ouvrages édités par l'Association ARME-Pharmacovigilance parus entre 1990 et 1995. Par la suite, la tentation de proposer un dictionnaire a justifié une première édition en 1995, puis, la même année, la parution d'une seconde édition, notablement augmentée.

La publication d'un dictionnaire est toujours difficile, surtout si l'on a la prétention qu'il puisse être utile. Il existe d'excellents dictionnaires d'épidémiologie comme celui coordonné par John Last en langue anglaise (Oxford University Press) et, en langue française, ceux de Jammal, Allard et Loslier (Editions Maloine) et de Leclerc, Papoz, Bréart et Lellouch (Editions Frison-Roche). Par respect pour l'énorme travail de clarification et de synthèse fourni par ces auteurs, il convenait d'éviter le piège de proposer quelque chose de similaire, touchant au plagiat, défi difficile quand il s'agit de proposer des définitions qui, se voulant originales, risquent d'être moins précises.

En fait, cet ouvrage se veut un complément des dictionnaires d'épidémiologie qui l'ont précédé : il n'existe pas à notre connaissance de dictionnaire aussi complet spécifiquement consacré aux termes couramment utilisés en pharmaco-épidémiologie.

Nous sommes donc partis de notre pratique en notant scrupuleusement les termes qu'il conviendrait de définir, en tentant d'illustrer le propos à partir d'exemples tirés de notre expérience.

Nous pensons ainsi que ce dictionnaire a sa place à côté de ceux de Last, Jammal et Leclerc ; d'abord parce qu'il ne reprend pas certaines définitions propres à l'épidémiologie mais peu usitées en pharmaco-épidémiologie ;

ensuite parce qu'il en propose de nombreuses (plus d'une centaine) qui n'existent pas dans les ouvrages précités. Souvent, le même terme reçoit un éclairage différent pour illustrer, le mieux possible, la problématique de l'étude des effets et de l'usage des médicaments.

Cette troisième édition est une refonte complète des deux précédentes. Pratiquement toutes les définitions ont été revues, certaines très profondément et souvent à la lumière des avis et conseils de chercheurs français et étrangers qui nous ont fait l'honneur de lire et d'utiliser ce dictionnaire. Surtout, augmentée de 100 pages, cette édition inclut plus de 150 nouvelles définitions. L'ouvrage est complété par trois annexes et un lexique anglais/français.

Nous espérons que cette contribution d'ARME-Pharmacovigilance sera utile au plus grand nombre, chercheurs, évaluateurs, étudiants et simples curieux et justifiera ainsi le travail, spécifique et continu, de l'Association ARME-Pharmacovigilance pour la diffusion des idées et méthodes en pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie.

Bordeaux, le 1er juillet 1998

Bernard Bégaud

Abus (*abuse*)

terme très général décrivant toute consommation ou pratique volontairement excessive (abus d'alcool, de café, de sport, ...).

Dans le domaine du médicament, l'abus désigne une *"utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'un médicament, non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit ou à l'usage médical habituel"* (6).

L'abus, selon cette définition, est donc le fait de l'utilisateur et non du prescripteur (l'abus peut, du reste, tout aussi bien concerner des médicaments non prescrits, si le sujet outrepassé les recommandations du pharmacien ayant délivré le médicament ou mentionnées sur la notice).

voir : bon usage, mésusage, résumé des caractéristiques du produit.

Actif (*active, efficacious*)

un médicament est dit actif si son administration à un organisme vivant induit, ou est susceptible d'induire, un ou plusieurs effet(s) pharmacodynamique(s).

L'activité ne préjuge pas forcément de l'existence d'une efficacité thérapeutique même si elle en constitue un pré-requis généralement indispensable. Il existe, en effet, des substances induisant un ou plusieurs effet(s) pharmacodynamique(s) et dénuées d'efficacité thérapeutique.

voir : effet pharmacodynamique, effet thérapeutique, efficace, principe actif.

Activité

voir : efficace.

Additif (*additive*)

adjectif caractérisant l'association de deux ou plusieurs facteurs produisant un effet d'intensité égale à la somme des effets de chacun de ces facteurs considéré isolément.

Ce terme s'utilise aussi bien en pharmacologie dans le cadre des interactions entre deux ou plusieurs médicaments (somme de leurs effets thérapeutiques ou indésirables) qu'en épidémiologie (somme des effets ou des risques induits par chacun des facteurs).

voir : interaction, multiplicatif, synergie.

Ad hoc (*ad hoc*)

expression d'origine latine signifiant "à cet effet" et désignant un outil, une approche spécifiquement conçus en fonction d'un objectif précis.

En pharmaco-épidémiologie, on parle ainsi d'étude *ad hoc*, d'analyse *ad hoc*, pour désigner toute stratégie spécifiquement conçue ou mise en place pour répondre à une question précise.

voir : étude *ad hoc*.

Agrégat (*cluster*)

terme désignant la constatation, sans préjuger d'une explication, d'une incidence plus élevée d'un événement dans une région donnée (agrégat spatial, *spatial cluster*), au cours d'une période donnée (agrégat temporel, *temporal cluster*) ou dans une région donnée et une période donnée (agrégat spatio-temporel, *space-time cluster*).

Agrégé

voir : données agrégées.

Aigu (*acute*)

intense et de courte durée.

Aigu peut aussi bien s'appliquer à une exposition (exemple : une intoxication aiguë) qu'à un événement (par exemple, une atteinte hépatique est dite aiguë si les anomalies biologiques persistent moins de trois mois).

En ce sens, aigu est l'antonyme de chronique (voir ce terme).

Ajustement (*adjustment*)

procédure ayant pour but d'éliminer ou de minimiser l'influence d'une ou plusieurs variable(s) parasite(s) (par exemple, pouvant agir comme facteur de confusion), notamment lors de l'étude de l'association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un événement.

Contrairement à l'appariement, l'ajustement se fait toujours au moment de l'analyse, postérieurement à la collecte des données.

L'ajustement permet le calcul d'un taux d'incidence, d'un risque relatif ou d'un rapport de cotes (*odds ratio*) dit ajusté, pour prendre en compte l'influence d'un ou plusieurs facteur(s), préalablement identifié(s). Ce calcul peut faire appel à plusieurs méthodes statistiques, par exemple, le modèle de régression logistique.

Si l'influence de la (ou des) variable(s) d'ajustement est importante, la valeur du paramètre ajustée peut nettement différer de la valeur brute, non ajustée.

voir : appariement, biais de confusion, brut, modèle logistique, rapport de confusion.

Alea thérapeutique

ensemble des risques imprévisibles, et donc *a priori* non évitables,

associés à une stratégie thérapeutique correctement mise en oeuvre.
Alea signifie en latin dé, jeu de dés, jeu de hasard et, par là, hasard (d'où l'origine du mot *aléatoire*).

En matière de médicament, l'alea thérapeutique fait référence aux effets indésirables inattendus pouvant survenir dans le contexte d'une prescription et d'une utilisation conformes aux recommandations en vigueur et aux données actuelles de la science.

voir : bon usage, effet indésirable inattendu, évitabilité, iatrogène.

Aléatoire (*random*)

une situation est dite aléatoire quand son issue ne résulte pas systématiquement d'une intervention (par exemple, la prescription d'un médicament donné) mais obéit aux lois du hasard et peut donc être décrite par un modèle de probabilité adéquat.

Exemples : sélection aléatoire (par tirage au sort) des sujets d'une étude, survenue aléatoire des cas d'un événement indésirable, etc.

voir : loi binomiale, tirage au sort.

Alerte (*alert, warning*)

"signal prévenant d'un danger et appelant à prendre toutes les mesures de sécurité utiles" (dictionnaire Robert).

En pharmacovigilance, le terme d'alerte a un sens plus fort que celui de signal dans la mesure où il indique l'existence d'un risque dont l'importance (quantitative et qualitative) reste à explorer. Une alerte justifie de ce fait la mise en place d'une étude ou une prise de décision adaptée.

voir : signal.

Algorithme (*algorithm*)

méthode d'analyse basée sur un enchaînement de règles opératoires interdépendantes.

Par exemple, en pharmacovigilance, un algorithme d'imputabilité désigne une méthode basée sur l'évaluation successive de x critères, l'évaluation de chaque critère dépendant de celle du précédent (par exemple : "*le traitement suspect a-t-il été interrompu ?*" oui/non ; "*si oui, l'effet indésirable a-t-il régressé ?*" oui/non ; "*si oui, le traitement a-t-il été repris ?*", etc.). La méthode fournit, en fin de chaîne, une estimation en forme de score, de qualificatif, etc. Les algorithmes sont également couramment utilisés en stratégie de décision (arbres de décision).
voir : imputabilité.

Ambispectif (*ambispective*)

désigne un suivi basé sur des données enregistrées antérieurement à la date de mise en place de l'étude et destiné à se poursuivre dans le futur.

Dans une cohorte ambispective, la population que l'on veut étudier est identifiée dans le passé, par exemple au moyen d'une base de données, mais continuera d'être suivie, postérieurement à la date de mise en place de l'étude.

On utilise parfois le terme d'historico-prospectif pour désigner ce type d'étude.

voir : historique, prospectif.

Ambulatoire (*community*)

désigne l'ensemble des sujets d'une région vivant dans leur cadre habituel, c'est-à-dire non hospitalisés.

Ainsi, dans une étude de type cas-témoins dans laquelle les cas sont recrutés et interrogés à l'hôpital, les témoins ambulatoires seront des sujets, non porteurs de la maladie, recrutés et interrogés en dehors de l'hôpital. Le choix entre témoins hospitaliers (*hospital controls*) et témoins ambulatoires (*community controls*) est souvent à l'origine de débats en pharmaco-épidémiologie.

Dans l'idéal, le témoin d'un cas hospitalisé devrait être une personne provenant de la même population-source, qui aurait donc la même probabilité d'être exposé au facteur étudié et d'être hospitalisé dans la même structure (hôpital, service) s'il avait présenté l'événement (maladie, symptôme) identifiant les cas. Ainsi, si l'on s'intéresse à une maladie aiguë survenant en dehors de l'hôpital, la population-source des cas est la population extra-hospitalière (l'hospitalisation n'étant justifiée que par la survenue de la maladie) ; dans ce cas, le choix de témoins ambulatoires apparaît préférable. Il en irait différemment si l'on s'intéressait à une maladie survenant en cours d'hospitalisation (la population-source serait alors l'ensemble des patients hospitalisés dans la structure).

Le choix du type de témoins a une grande importance car il peut influencer grandement sur le niveau de leur exposition au facteur étudié et donc sur le rapport de cotes (*odds ratio*) qui sera calculé.

Par exemple, si l'on s'intéresse à un médicament utilisé par 3 % de la population en dehors de l'hôpital et par 22 % de la population hospitalisée et que l'interrogatoire révèle que 15 % des cas sont exposés, le rapport de cotes (non ajusté) sera de 5,7 en cas de comparaison à des témoins ambulatoires et de 0,6 si l'on choisit des témoins hospitaliers.

La difficulté à trancher amène certains auteurs à panacher les témoins appariés à chaque cas (par exemple, deux témoins hospitaliers et deux témoins ambulatoires).

On utilise également le terme de témoin non hospitalier pour traduire le terme anglais *community control* ; en revanche la traduction littérale *témoin communautaire*, quoique largement répandue, est impropre.

voir : cas-témoins, population-source, rapport de cotes, témoin.

Amélioration du service médical rendu (A.S.M.R.)

apport relatif (en comparaison de ce qui est déjà disponible) d'une nouvelle thérapeutique, en particulier médicamenteuse, pour le traitement d'un symptôme ou maladie donné(e).

La qualification de l'amélioration du service médical rendu (A.S.M.R.) repose sur un jugement qualitatif et quantitatif, par essence comparatif et évolutif. En France, la Commission de Transparence (Agence du médicament) a, entre autres, pour mission, d'apprécier l'éventuelle existence d'une amélioration du service médical rendu et de la quantifier pour les spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché. Cette quantification fait appel à un score à cinq degrés (de progrès thérapeutique majeur à absence d'amélioration de l'A.S.M.R.).

L'appréciation de l'A.S.M.R. doit intégrer un grand nombre de paramètres comme la gravité de la maladie traitée, l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques dans cette indication, l'efficacité, la tolérance et la commodité d'emploi de la nouvelle spécialité pharmaceutique.

voir : intérêt thérapeutique.

A.M.M.

voir : autorisation de mise sur le marché.

Analyse de causalité

voir : causalité, imputabilité.

Analyse de régression (*regression analysis*)

technique statistique consistant à rechercher le modèle mathématique le plus adéquat pour prédire la valeur d'une variable dépendante y à partir de celle(s) d'une ou plusieurs variable(s) indépendante(s) $x_1, x_2, \dots, x_j$.

Le modèle le plus simple est le modèle linéaire de type $y = \beta x$ ou $y = \alpha + \beta x$.

L'analyse des données en épidémiologie et pharmaco-épidémiologie fait souvent appel à des modèles comme le modèle logistique ou le modèle de Poisson.

voir : modèle logistique, régression de Poisson.

Analyse de sensibilité (*sensitivity testing, sensitivity analysis*)

méthode statistique consistant à étudier dans un modèle l'effet produit sur le résultat final par le changement de valeur d'une ou plusieurs variable(s).

L'analyse de sensibilité est fréquemment utilisée en stratégie de décision, par exemple quand on calcule un nombre de cas attribuables ou le nombre de sujets à inclure dans une étude, sous différentes hypothèses de la valeur du risque chez les exposés.

voir : nombre de cas attribuables.

Analyse en intention de traiter ou en intention de traitement (*intention to treat analysis, intent to treat analysis*)

analyse statistique prenant en compte l'ensemble des patients inclus dans un essai d'efficacité ou de tolérance.

Contrairement aux analyses ne retenant que les sujets traités conformément au protocole, l'analyse en intention de traiter considère tout sujet dès lors qu'il a été inclus (par exemple dès qu'un code de tirage au sort lui a été attribué dans le cadre d'un essai en groupes parallèles). Ceci, même s'il s'avère que ce sujet n'a jamais pris le traitement attribué ou en a modifié le rythme, la posologie ou la durée ou a quitté l'étude ou est décédé.

Ce type d'approche a le grand avantage de mieux refléter les conditions réelles (ou futures) de la relation médecin-malade et malade-médicament et pour inconvénient d'être, parfois, plus conservatrice (en diminuant les chances, par augmentation de la

variabilité inter-sujets, de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes).

L'analyse en intention de traiter peut concerner des essais cliniques, comparatifs ou non, avec ou sans tirage au sort ou insu.

L'intention de traiter peut également concerner des études pharmaco-épidémiologiques de type prospectif (cohortes) visant à valider une efficacité ou à décrire un risque ou un usage.

voir : essai pragmatique, étude de cohorte.

Annexe I de l'A.M.M.

voir : résumé des caractéristiques du produit.

Annexe II de l'A.M.M.

voir : autorisation de mise sur le marché.

Antagonisme

voir : interaction.

Appariement (*matching*)

procédure visant à rendre deux groupes (par exemple, un groupe exposé et un groupe de référence dans une étude de cohortes ou un groupe "malade" et un groupe "non malade" dans une étude de type cas-témoins) aussi comparables que possible quant à la distribution de certaines variables susceptibles de biaiser les résultats de l'analyse envisagée (notamment en agissant comme facteurs de confusion).

L'appariement consiste à sélectionner, pour chaque sujet inclus, un ou plusieurs sujet(s) témoin(s) comparable(s) vis-à-vis de la variable dont on veut neutraliser l'influence.

Par exemple, si dans une étude cas-témoins on pense que l'âge peut agir comme facteur de confusion (en étant lié à la fois à la survenue de la maladie qui identifie les cas et à la probabilité

d'exposition au facteur étudié), il est souhaitable de rendre les deux groupes, cas et témoins, comparables quant à la distribution des âges. Ceci peut être réalisé en sélectionnant, pour chaque cas recruté, un ou plusieurs témoin(s) d'âge identique.

L'appariement ne concernant que les variables pronostiques connues ne saurait en aucun cas prétendre à l'efficacité du tirage au sort, seule méthode susceptible de garantir une répartition équivalente des variables pronostiques, connues et non connues, entre les groupes comparés.

voir : assortiment, biais de confusion, surappariement, tirage au sort.

Approximation de Poisson (*Poisson approximation*)

utilisation de la distribution de Poisson comme référence, en lieu et place de la distribution binomiale, pour un calcul de probabilité ou un test statistique s'intéressant à une variable dichotomique.

Cette approximation est valide tant que la taille de l'échantillon d'étude demeure grande (≥ 100) et la probabilité de survenue de l'événement étudié tend vers 0 (en pratique, $< 0,1$).

voir : loi de Poisson, variable dichotomique.

Approximation normale (*normal approximation*)

utilisation de la distribution normale comme référence, en lieu et place de la distribution binomiale, pour un calcul de probabilité ou un test statistique s'intéressant à une variable dichotomique.

Cette approximation est valide si la probabilité de survenue de l'événement étudié est proche de 0,5 ou tant que la taille de l'échantillon d'étude demeure grande (≥ 100) et le nombre d'événements attendus ou survenus dans l'échantillon est lui-même grand (en pratique, supérieur à 15).

voir : loi normale, variable dichotomique.

A.S.M.R.

voir : amélioration du service médical rendu.

Association (*association, correlation, statistical relationship*)

dépendance statistique mise en évidence entre deux ou plusieurs variables.

Par exemple, on parlera d'association ou de corrélation si la probabilité de survenue (ou le nombre de cas) d'un événement varie en fonction de la présence ou l'absence d'une variable ou de la valeur qu'elle prend.

Une association est dite positive (*positive association*) si la probabilité de survenue de l'événement est plus forte en présence du facteur ou si deux variables voient leurs valeurs varier dans le même sens. Une association est dite négative (*negative association*) si la probabilité de survenue de l'événement est plus faible en présence du facteur ou si deux variables voient leurs valeurs varier en sens opposé.

Bien que l'on puisse parler d'association fortuite (*fortuitous association*), seulement expliquée par le hasard, on réserve généralement le terme d'association à des dépendances statistiquement significatives ; cette significativité ne préjugeant pas forcément de l'existence d'une relation causale entre la variable étudiée et le paramètre mesuré.

voir : causalité, fortuit.

Assortiment (*matching*)

terme proposé par certains auteurs francophones en place d'appariement pour rendre compte du fait qu'un individu (par exemple, un cas dans une étude cas-témoins) peut être comparé à plusieurs témoins alors que le terme d'appariement laisse entendre qu'il s'agit toujours de paires.

voir : appariement.

Attendu

voir : effet indésirable attendu, loi de Poisson, nombre attendu.

Attendu-observé

voir : comparaison attendu-observé.

Attribuable (*attributable*)

qui peut être mis sur le compte de l'exposition à un facteur de risque, d'un traitement par médicament(s).

voir : fraction étiologique du risque chez les exposés, fraction étiologique du risque dans la population, nombre de cas attribuables.

Attrition (*attrition*)

terme rendant compte du fait que dans une étude prospective un certain nombre de sujets quittent, pour des raisons diverses, le suivi avant son terme prévu.

L'attrition est le plus souvent exprimée sous la forme d'un pourcentage.

Par exemple, 129 sujets sur les 4 217 inclus dans une étude de cohorte n'ont pas été suivis jusqu'au terme prévu par le protocole, le pourcentage d'attrition est de $(129 / 4\,217) \times 100 \% = 3,06 \%$.

En épidémiologie, il est important de contrôler le phénomène d'attrition qui peut non seulement aboutir, au plan quantitatif, à une perte de puissance statistique mais, surtout, être à l'origine de biais importants si l'attrition n'est pas indépendante du phénomène étudié.

voir : déplétion des sujets à risque, perdus de vue.

Automédication (*self-medication*)

utilisation, dans une intention de soin, d'un ou plusieurs médicament(s) sans l'avis préalable d'un médecin ou d'un pharmacien.

La définition de l'automédication exclut les utilisations abusives ou détournées dans un but toxicomanogène ou d'intoxication volontaire.

voir : abus.

Autorisation de mise sur le marché, A.M.M. (*new drug approval, N.D.A.*)

autorisation officielle de commercialiser une spécialité pharmaceutique, dans des conditions et une (ou des) indication(s) donnée(s), accordée par l'autorité administrative compétente.

En France, cette autorisation est formalisée par l'ampliation d'A.M.M. qui comprend :

- une lettre d'accord signée du Directeur Général de l'Agence du médicament,
- le résumé des caractéristiques du produit, R.C.P. ou annexe I de l'A.M.M. (*Summary of Product Characteristics, S.P.C.*),
- le texte de la notice à l'usage du patient (*package insert*) ou annexe II de l'A.M.M.,
- les informations devant figurer sur l'emballage du conditionnement (*labelling*) de la spécialité (annexe III de l'A.M.M.).

Une extension d'A.M.M. est l'octroi d'une nouvelle indication thérapeutique à une spécialité pharmaceutique déjà autorisée.

voir : résumé des caractéristiques du produit.

Aveugle (*blind, blindness*)

traduction littérale du terme anglais *blind* à laquelle on doit préférer le terme d'insu.

Il est ainsi incorrect de parler de "simple aveugle" ou de "double aveugle" ou de "levée d'aveugle".

voir : insu.

Base de données (*database*)

"ensemble de données logiquement reliées entre elles et accessibles au moyen d'un logiciel spécialisé" (dictionnaire Robert).

Le sens de base de données est très large. Les informations rassemblées peuvent être identifiées par leur origine géographique (base de données populationnelles), par l'exposition à un facteur de risque (exemple : sujets traités par un médicament), par la présence d'une maladie (registre, base de cas), etc.

Les bases de données populationnelles de grande taille (comme la General Practice Research Database ou G.P.R.D. au Royaume-Uni qui regroupe les informations concernant 4 millions de personnes collectées à partir de 550 cabinets médicaux) constituent des sources de données observationnelles d'un très grand intérêt pour la pharmaco-épidémiologie.

Bayésien (*bayesian*)

qui se réfère à l'approche des probabilités conditionnelles formalisée par Bayes.

voir : théorème de Bayes.

Bénéfice individuel direct (*personal therapeutic benefit*)

bénéfice éventuel attendu pour la santé ou le bien-être d'un malade du fait de sa participation à une recherche biomédicale.

Selon les cas, une recherche biomédicale (par exemple, un essai clinique) peut être qualifiée avec ou sans bénéfice individuel direct. Selon ce qui est généralement admis, une recherche est dite avec bénéfice individuel direct si une partie au moins des sujets qui y

participants peuvent en attendre un bénéfice pour leur état de santé ou de bien-être. Ainsi un essai comparant, en insu après tirage au sort, l'efficacité d'un médicament à un *placebo* peut être qualifié avec bénéfice individuel direct bien que, par définition, une partie seulement des patients inclus (inconnue à l'avance) recevra le traitement actif.

voir : loi Huriet-Sérusclat.

Bénéfice thérapeutique (*therapeutic benefit*)

amélioration, attendue ou mesurée, de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet ou d'une population en rapport avec la mise en oeuvre d'une stratégie thérapeutique, que celle-ci fasse appel, ou non, à un médicament.

Cette amélioration peut être immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, mais doit être pertinente en termes de bénéfice individuel ou de santé publique et évaluée selon des critères robustes (diminution de la mortalité, de la morbidité, amélioration de la qualité de vie, etc.).

voir : effet thérapeutique, intérêt thérapeutique.

Biais (*bias*)

erreur de raisonnement ou de procédure amenant à une représentation faussée de la réalité.

Au sens strict, un biais revêt un caractère systématique et altère l'estimation dans un sens donné (synonyme : erreur systématique, *systematic error*). Le biais diffère donc de l'erreur aléatoire (*random error*) qui aboutit à une perte de précision de l'estimation mais non à sa déviation systématique dans un sens donné.

Certains biais peuvent être pris en compte ou corrigés lors de l'analyse, ce sont les biais de confusion. D'autres altèrent d'emblée la pertinence ou la validité des données recueillies et ne peuvent

donc plus être contrôlés lors de l'analyse, ce sont les biais de sélection et d'information.

Les principaux biais, mentionnés dans cet ouvrage, peuvent être regroupés en trois catégories :

biais de sélection : biais d'hospitalisation, biais de Berkson, biais diagnostique, biais de notoriété, biais de survie sélective,

biais d'information : biais lié à l'enquêteur, biais de mémorisation,

biais d'interprétation : biais de confusion, biais de rémanence, biais d'indication, biais protopathique, biais de causalité inversée.

Biais d'hospitalisation (*referral bias, admission bias*)

biais de sélection dans lequel un sujet a une probabilité différente d'être hospitalisé ou admis dans une structure participant au recrutement des sujets d'une étude, selon qu'il présente, ou non, une caractéristique liée au paramètre que l'on se propose de mesurer.

Le paramètre risque donc d'être sur- ou sous-représenté dans l'échantillon d'étude par rapport à la population-source, ce qui fausse la mesure projetée. Ce type de biais peut altérer l'estimation de la relation exposition/événement faite à partir d'une étude de cohortes ou cas-témoins (dans ce dernier cas, on utilise parfois le terme de biais de Berkson).

voir : biais de Berkson, biais de sélection.

Biais de Berkson (*Berkson's bias*)

forme particulière du biais d'hospitalisation (voir ci-dessus) pouvant fausser l'estimation de la relation exposition/événement faite à partir d'une étude cas-témoins.

Ce biais est à redouter si la probabilité qu'un cas soit hospitalisé dans le (ou les) centre(s) participant au recueil est plus élevée s'il est exposé au facteur étudié. La force de l'association entre l'exposition et la survenue de la maladie risque ainsi d'être artificiellement augmentée.

Par exemple, si dans une étude cas-témoins ayant pour but d'évaluer l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'une atteinte hépatique, les cas sont sélectionnés dans un service d'hépatologie spécialisé dans les atteintes hépatiques médicamenteuses ; la probabilité d'exposition des cas à un médicament risque d'être anormalement élevée, ce qui pourra faire conclure à une association plus forte qu'elle ne l'est en réalité. L'effet serait inverse si c'étaient les atteintes hépatiques de cause inconnue qui étaient préférentiellement hospitalisées. Les médicaments réputés hépatotoxiques risqueraient d'être sous-représentés dans cet échantillon de cas hospitaliers.

voir : biais de sélection, cas-témoïn.

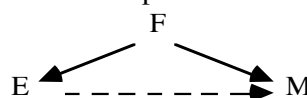
Biais de causalité inversée (*reverse causality bias, aggregation bias, ecological bias, ecological fallacy, cart versus horse bias*)

biais consistant à conclure à tort à une relation causale de type $A \rightarrow B$ alors que la relation, si elle existe, serait de type $B \rightarrow A$.
Le biais de causalité inversée est à craindre lorsque les données ne permettent pas une analyse précise de la chronologie des événements ; c'est notamment le cas des études menées à partir de données agrégées.

voir : données agrégées, étude transversale.

Biais de confusion (*confounding bias*)

erreur systématique découlant du fait qu'un paramètre secondaire (appelé facteur de confusion, *confounding factor* ou variable confondante, *confounding variable*) est lié à la fois à l'exposition et à l'événement étudiés ce qui peut expliquer, en tout ou en partie, leur association retrouvée par une étude épidémiologique :



Ainsi, dans la notation ci-dessus, on peut conclure à tort à une association directe et causale entre E (exposition) et M (maladie) alors qu'elles sont en fait associées par l'intermédiaire d'une tierce variable agissant donc comme facteur de confusion F. L'absence de prise en compte de possibles facteurs de confusion peut forte-ment biaiser l'estimation de l'association exposition/événement.

Par exemple, dans les années 1980, une étude a montré une forte association entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de mélanome malin. Il est apparu par la suite que les femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux s'exposaient davantage au soleil que les non-utilisatrices ; l'ajustement sur le temps d'exposition solaire a réduit de manière importante la valeur du rapport de cotes (odds ratio) quantifiant la force de l'association entre mélanome malin et contraceptif oral. L'exposition au soleil, associée à la fois à la probabilité de prise d'un contraceptif oral et de survenue d'un mélanome malin, agissait dans cette étude en tant que facteur de confusion.

Seule la méthode de l'essai comparatif avec tirage au sort, en répartissant de manière équilibrée entre les groupes les variables connues et inconnues possiblement confondantes, permet de contrôler totalement le biais de confusion.

En épidémiologie observationnelle, on ne peut, au mieux, que prétendre contrôler (par exemple, par appariement ou ajustement) les principaux facteurs suspectés de pouvoir agir comme variables confondantes.

voir : ajustement, appariement, biais d'indication, paradoxe de Simpson.

Biais de mémorisation (recall bias)

biais d'information dans lequel les sujets ont toute chance de se souvenir avec une acuité différente de l'événement ou de

l'exposition étudiés selon le groupe de comparaison auquel ils appartiennent.

Dans une étude cas-témoins recherchant une association entre un médicament et une malformation congénitale, les mères ayant donné naissance à un enfant malformé (les cas) pourront avoir tendance, lors de l'interrogatoire, à mieux se souvenir des médicaments pris en début de grossesse que les mères ayant donné naissance à un enfant normal (les témoins). Ceci peut majorer, de façon erronée, la valeur du rapport de cotes (odds ratio) estimée dans cette étude.

De même, dans une étude de cohorte, les sujets traités par un médicament peuvent avoir mieux mémorisé un événement indésirable que les sujets non-exposés.

Il n'y a biais de sélection que dans la mesure où la mémoire est systématiquement déviée dans un sens donné. Si le souvenir des sujets interrogés est imprécis ou mal guidé par l'interrogatoire, mais non systématiquement dévié, la conséquence est une erreur aléatoire aboutissant à une perte de précision et non à un biais de mémorisation.

voir : biais d'information, erreur aléatoire.

Biais de notoriété (notoriety bias)

biais de sélection dans lequel un cas a une plus forte probabilité d'être signalé à l'enquêteur s'il est exposé à un facteur connu ou perçu comme pouvant être la cause de l'événement étudié.

Ce biais est classique dans les études cas-témoins menées sur les hémorragies digestives. Le clinicien peut avoir tendance à signaler préférentiellement les cas pour lesquels une prise d'anti-inflammatoire a été retrouvée.

voir : biais de sélection.

Biais de prescription préférentielle

voir : biais d'indication.

Biais de rémanence (*carry over effect*)

erreur consistant à ne pas attribuer un événement ou un effet à une exposition antérieure dont l'influence sur l'organisme persiste malgré son arrêt.

La rémanence peut être le fait de la persistance de concentrations significatives du médicament dans l'organisme ou de modifications biologiques, plus ou moins durables, induites par le traitement antérieur.

Le biais de rémanence est particulièrement à considérer dans les études comparant l'effet de plusieurs traitements successifs, comme les études ou essais dans lesquels le sujet constitue son propre témoin.

La séparation des séquences de traitement comparées par un intervalle libre sans traitement (*wash out period*) suffisamment prolongé permet d'éviter ce phénomène.

voir : essai croisé, sujet propre-témoin, wash out.

Biais de sélection (*selection bias, sample distortion bias*)

distorsion de l'estimation de l'association entre un facteur de risque (par exemple, la prise d'un médicament) et la survenue d'un événement découlant d'une mesure faite sur un échantillon non représentatif de sa population-source ou de la population à laquelle les résultats seront extrapolés.

Il y a biais de sélection si l'événement étudié risque, du fait d'une erreur systématique de sélection, d'être sur- ou sous-représenté dans l'échantillon étudié. C'est, par exemple, le cas dans une étude de cohorte si le protocole amène à sélectionner préférentiellement, à partir de la population-source, les sujets ayant un risque plus faible, ou plus élevé, de présenter l'événement. Dans une étude cas-

témoins, le biais de sélection rend les sujets, cas ou témoins, non représentatifs de leur population-source vis-à-vis de l'exposition au facteur étudié.

Les biais d'hospitalisation, de diagnostic, de notoriété et de survie sélective font partie des nombreux biais de sélection décrits (voir ces termes).

Biais de survie sélective (*survival bias*)

biais de sélection dans lequel le fait d'être exposé au facteur étudié modifie la survie, donc pour un sujet, la probabilité d'être inclus dans une étude. L'exposition peut, de ce fait, être sur- ou sous-représentée chez les survivants, ce qui risque de biaiser l'estimation de la relation exposition/événement.

Par exemple, si un médicament induit des troubles du rythme cardiaque d'évolution fatale immédiate, les cas exposés (traités par ce médicament) auront une probabilité plus faible que les cas non-exposés de vivre suffisamment longtemps pour être interrogés. Ceci amènera probablement à sous-estimer l'exposition chez les cas, donc le risque lié à ce médicament. Les conséquences seraient inverses si les troubles du rythme induits par ce médicament avaient une mortalité précoce plus faible que ceux induits par d'autres étiologies.

voir : biais de sélection.

Biais diagnostique ou biais de diagnostic (*diagnostic bias*)

biais de sélection dans lequel un cas a une probabilité différente d'être diagnostiqué selon qu'il est exposé ou non au facteur de risque étudié.

Par exemple, dans une étude de cohorte menée pour évaluer le risque de neuropathie périphérique associée à un médicament, le clinicien peut avoir tendance à rechercher plus exhaustivement ce symptôme s'il sait que le malade est traité par ce médicament.

voir : biais de sélection.

Biais d'indication, biais de prescription (*confounding by indication, prescription bias, prescription channelling*)

cas particulier du biais de confusion aboutissant à une estimation faussée de l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement du fait qu'un médicament donné (ou une classe de médicaments donnée) est préférentiellement prescrit(e) à des sujets ayant *a priori* un risque plus faible ou plus élevé de présenter l'événement considéré.

Par exemple : un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdien présenté comme mieux toléré sur le plan digestif pourra être à l'origine d'un nombre particulièrement élevé d'hémorragies digestives s'il est préférentiellement prescrit à des sujets à risque sur ce plan.

A l'inverse, un médicament réputé, à tort ou à raison, comme mal toléré pourra être préférentiellement prescrit à des sujets à risque plus faible de présenter cet effet.

voir : biais de confusion.

Biais d'information (*information bias, observational bias*)

distorsion de l'estimation de l'association entre un facteur de risque (par exemple, la prise d'un médicament) et la survenue d'un événement indésirable, due à une différence systématique dans la façon dont l'information concernant le paramètre mesuré est recueillie selon les groupes comparés.

Le biais de mémorisation et le biais lié à l'enquêteur sont des biais d'information (voir ces termes).

Biais lié à l'enquêteur (*interviewer bias*)

biais d'information dans lequel un enquêteur interroge de manière systématiquement différente les sujets selon qu'ils appartiennent à

l'un ou à l'autre des groupes comparés.

Ce biais est classique dans les études cas-témoins quand l'enquêteur connaît l'hypothèse testée ou est intéressé par sa validation. Il peut ainsi, volontairement ou non, interroger les cas de manière beaucoup plus précise et insistante que les témoins sur leur exposition au facteur de risque suspecté.

voir : biais d'information.

Biais lié à la maladie

voir : biais protopathique.

Biais protopathique (*protopathic bias*)

distorsion de l'estimation de l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable liée au fait que le début de l'exposition à un facteur de risque (par exemple, un traitement médicamenteux) est, en fait, postérieur à la survenue de l'événement ou tout au moins à celle de ses premières manifestations.

Dans une forme plus restrictive (biais lié à la maladie, *disease confounding*), la prise ou la prescription du médicament peut même être motivée par l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

Par exemple, un médicament cardiovasculaire peut être accusé, à tort, de provoquer des fibroses pulmonaires s'il est fréquemment prescrit dès l'apparition d'une dyspnée d'effort qui constitue, en fait, le premier signe d'une fibrose débutante.

voir : biais d'indication.

Bilatéral

voir : intervalle de confiance.

Bio-équivalence

voir : équivalence.

Bon usage (*proper use*)

le bon usage d'un médicament désigne une prescription ou une utilisation conforme aux recommandations et textes en vigueur.

Le bon usage concerne tout aussi bien le prescripteur (respect du résumé des caractéristiques du produit, des références médicales, quant aux indications, contre-indications, posologie, durée de traitement, etc.), que le malade (respect des recommandations orales ou écrites, qu'il s'agisse d'un médicament prescrit ou non).

voir : abus, mésusage, résumé des caractéristiques du produit.

Bruit de fond (*background noise*)

par analogie avec la réception radiophonique, ensemble des informations parasites gênant la mise en évidence d'un signal.

Ce terme peut, par exemple, s'appliquer à l'incidence d'un événement dans la population générale ou dans une population de référence. Quand celle-ci est élevée, le nombre important d'associations fortuites attendues au cours d'un suivi peut rendre difficile la mise en évidence d'une augmentation du risque lié à l'exposition. De même, lors d'une surveillance par notification spontanée, le bruit de fond est représenté par l'ensemble des cas, de types, de gravité et de validité très divers, notifiés pour un médicament donné.

voir : fortuit, notification spontanée, signal.

Brut (*crude*)

valeur qui résulte d'un calcul dans sa forme la plus simple, ne prenant pas en compte l'influence éventuelle de certaines variables éventuellement représentées de manière particulière dans la population étudiée et qui peuvent avoir biaisé la mesure effectuée

ou la rendre non extrapolable à une population de composition différente.

Dans le calcul d'un taux d'incidence, la méthode de la standardisation permet d'éliminer l'effet de certains facteurs (par exemple, l'âge), inégalement distribués dans la population étudiée et dans la population à laquelle on veut la comparer. De même, dans une étude de cohorte ou une étude cas-témoins, on parlera de risque relatif ou de rapport de cotes (*odds ratio*) brut quand le résultat ne prend pas en compte certains facteurs potentiellement confondants.

voir : ajustement, biais de confusion, rapport de confusion, standardisation.

Capture-recapture (*capture-recapture*)

méthode permettant d'estimer la taille d'une population à partir de deux prélèvements successifs, aléatoires et indépendants, dans cette population.

Cette méthode a d'abord été appliquée au dénombrement de population d'animaux (les animaux capturés lors du premier prélèvement sont marqués avant d'être relâchés ; un second prélèvement est effectué après un temps suffisant pour permettre une dispersion homogène des animaux marqués dans la population totale).

	Sujets capturés par le second prélèvement	Sujets non capturés par le second prélèvement	Total
Sujets capturés par le premier prélèvement	a	b	R_1
Sujets non capturés par le premier prélèvement	c	d	
Total	R_2		N

La population totale N est estimée par le produit des effectifs de chacun des prélèvements, divisé par le nombre de sujets communs aux deux prélèvements :

$$\frac{R_1 \times R_2}{a}.$$

L'intervalle de confiance, bilatéral à 95 %, pour l'estimation de N est, selon l'approximation normale :

$$IC = N \pm 1,96 \sqrt{\frac{R_1 \times R_2 \times (R_1 - a) \times (R_2 - a)}{a^3}}.$$

La validité de l'estimation exige que les deux prélèvements soient réellement aléatoires et indépendants et que leur effectif ne soit pas trop faible en regard de la taille de la population totale (sinon, le nombre attendu de sujets communs serait proche de zéro ce qui rendrait l'estimation impossible ou très instable).

La méthode capture-recapture a secondairement été utilisée en épidémiologie pour estimer le nombre total de cas d'une maladie dans une population.

Exemple : on veut estimer le nombre de cas d'une maladie infectieuse en utilisant les notifications à deux systèmes de surveillance indépendants opérant sur le même territoire : 127 cas ont été identifiés par le premier système et 42 par le second ; 12 cas (doublons) sont communs aux deux systèmes. Le nombre total de cas dans la population est donc :

$$\frac{127 \times 42}{12} = 444.$$

L'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour l'estimation du nombre de cas est :

$$444 \pm 1,96 \sqrt{\frac{127 \times 42 \times (127 - 12) \times (42 - 12)}{12^3}} = [242 ; 646].$$

L'approche capture-recapture a également été appliquée à la surveillance par notification spontanée pour tenter d'estimer le nombre total de cas d'un événement indésirable dans la population surveillée et donc quantifier l'importance de la sous-notification. On utilise alors les nombres de cas respectivement signalés à deux systèmes de recueil (par exemple, les centres régionaux de pharmacovigilance et le laboratoire pharmaceutique concerné). La validité de cette approche demande cependant que la notification à l'un ou l'autre système obéisse à un phénomène réellement aléatoire, ce qui est rarement le cas en pratique.

voir : aléatoire, notification spontanée, sous-notification.

Cas (*case*)

toute personne ou événement présentant la (ou les) caractéristique(s) définie(s) comme objet d'une étude.

Cas attribuables

voir : nombre de cas attribuables.

Cas-cohorte (*case-cohort, case-cohort design*)

plan d'étude épidémiologique dans lequel la population des sujets ayant présenté un événement donné au cours d'un suivi de cohorte est comparée, quant à son statut d'exposition durant la période de suivi, à une population témoin tirée au sort parmi l'ensemble des sujets présents au début de cette période de suivi.

Du fait de son mode de sélection, la population témoin peut inclure un ou plusieurs sujet(s) qui deviendront ultérieurement des cas.

Comme dans une approche cas-témoins classique, l'hypothèse testée (hypothèse nulle) est qu'il n'existe pas d'association entre la survenue de l'événement définissant les cas et l'exposition au facteur dont on veut étudier l'influence. Sous cette hypothèse, on s'attend à ce que la proportion de sujets exposés à ce facteur (ou la cote d'exposition) soit la même chez les cas et les témoins (ce que traduirait un rapport de cote ou *odds ratio* ne différant pas significativement de 1). Si tel n'est pas le cas, l'hypothèse nulle sera rejetée et l'on conclura qu'il existe une association (non forcément causale) entre exposition et survenue de l'événement.

L'étude cas-cohorte diffère de l'étude cas-témoins intra-cohorte par le fait que les témoins ne sont pas appariés aux cas de la cohorte mais sélectionnés par le hasard en début de suivi. Ceci rend l'analyse statistique plus complexe mais présente l'avantage de faciliter la sélection des témoins (absence d'appariement préalable) et de pouvoir utiliser la même population-témoin pour d'autres comparaisons au sein de la cohorte.

L'approche cas-cohorte peut être appliquée à une population (cohorte) de très grande taille, par exemple les habitants d'une région. Cette généralisation est possible si l'on a les moyens : 1) d'identifier tous les nouveaux cas d'une maladie survenant dans cette région entre une date t_0 et une date t_j , 2) de sélectionner, par un processus aléatoire, une population témoin parmi les sujets résidant dans la région à la date t_0 et, 3) de connaître précisément l'exposition éventuelle de cette population témoin de t_0 à t_j .

voir : cas-population, cas-témoins, cas-témoins intra-cohorte, cohorte.

Cas incident

voir : incidence.

Cas-non cas (*case-not case*)

mode d'analyse d'une base de données de pharmacovigilance permettant, par comparaison interne, de rechercher une éventuelle association (quantifiée par le calcul d'un rapport de cotes ou *odds ratio*) entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement.

Cette méthode, qui ne saurait se substituer aux études épidémiologiques classiques (cohorte, cas-témoins), donne des résultats relativement fiables si la base de données contient un nombre quasiment infini de combinaisons différentes médicament-événement.

Si pour un événement donné A et un médicament donné 1, les dossiers enregistrés dans la base de données se répartissent comme suit :

	Événement A	Autres événements
Médicament 1	<i>a</i>	<i>b</i>
Autres médicaments	<i>c</i>	<i>d</i>

le rapport de cotes (*odds ratio*) est estimé par :

$$OR = \frac{ad}{bc}.$$

En effet, sous l'hypothèse nulle d'une absence d'association entre l'événement A et le médicament 1, on s'attend à ce que la cote d'exposition au médicament 1 soit identique chez les cas (ayant présenté l'événement A) et les "non-cas" (ayant présenté un autre événement), donc à ce que le rapport des cotes $\frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ ne s'écarte pas significativement de 1.

La méthode cas-non cas, du fait des biais qui peuvent entacher l'estimation de l'association, est surtout intéressante comme générateur d'hypothèses et de signaux.

voir : base de données, rapport de cotes.

Cas-population (*case-population, case-population design*)

approche de type cas-cohorte menée à l'intérieur d'une cohorte constituée par la population d'un territoire géographique.

Les caractéristiques des cas survenus dans la population (notamment, leur éventuelle exposition antérieure à un facteur de risque donné) sont comparées à celles d'un échantillon prélevé au hasard dans la population-source ou à celles de l'ensemble des sujets de cette population (ceci suppose de disposer de statistiques démographiques, sanitaires ou de consommation pour l'ensemble de cette population).

La validité de l'approche suppose la mise en place d'un système de surveillance capable d'identifier de manière exhaustive les cas de l'événement survenus au sein de la population.

L'hypothèse testée est qu'en l'absence d'association entre exposition et événement, la cote d'exposition est identique, aux fluctuations d'échantillonnage près, entre les cas et le reste de la population dont ils sont issus.

Exemple : on veut savoir si la prise d'un médicament augmente le risque de fracture du col du fémur chez le sujet de plus de 65 ans. On considère comme cohorte l'ensemble des sujets de plus de 65 ans résidant dans une zone géographique donnée. Si l'on est en mesure d'identifier tous les cas de fracture du col dans cette population au cours d'une période donnée, on pourra comparer la cote d'exposition au médicament chez les cas à celle de l'ensemble de la population des sujets de plus de 65 ans résidant dans cette région durant la même période.

Si cette cote est significativement plus forte chez les cas (odds ratio supérieur à 1), on conclura à l'existence d'une association entre prise du médicament et risque de fracture du col du fémur.

Si la comparaison fait appel à des statistiques populationnelles globales, l'absence de données individuelles empêche le contrôle de biais potentiels, notamment de confusion.

voir : cas-cohorte, cas-témoins, cas-témoins intra-cohorte, cote, données agrégées.

Cas prévalent

voir : prévalence.

Cas-propre-témoin (*case-crossover, case-crossover design*)

méthode consistant à évaluer une éventuelle association entre une exposition et la survenue d'un événement en comparant, au terme du suivi d'une population dont le statut d'exposition a changé au cours du temps, le nombre de cas survenus à l'intérieur et en dehors d'une fenêtre d'exposition préalablement définie.

Cette méthode n'est applicable que sous six conditions :

- le suivi de la population assure le recueil de tous les cas survenus au cours de la période d'étude,
- le statut d'exposition des cas est connu avec précision pour toute la période de suivi,

- ce statut change au cours du suivi,
- sous l'hypothèse de l'existence d'une relation de cause à effet entre exposition et événement et en référence à un mécanisme de survenue, il est possible de définir une fenêtre d'exposition au cours de laquelle un événement induit par cette exposition a toute chance de survenir,
- cette fenêtre de temps est courte par rapport à la durée de suivi,
- le risque de survenue de l'événement est *a priori* constant au cours de chaque fenêtre d'exposition.

Si ces conditions sont remplies, on compare le nombre d'événements survenus dans la fenêtre d'exposition (a_E dans le tableau ci-dessous) au nombre de cas attendus sous l'hypothèse d'indépendance (soit $a \times t_E / t$) :

	Cas	Temps de suivi
Dans la fenêtre d'exposition	a_E	t_E
En dehors de la fenêtre d'exposition	a_{NE}	t_{NE}
Total	a	t

Le risque relatif peut être estimé par le rapport du nombre de cas observés au nombre de cas attendus soit :

$$\frac{a_E \times t}{a \times t_E}.$$

Exemple : la surveillance d'une population ayant, sur une année, reçu deux injections d'un nouveau vaccin a permis d'identifier 22 cas de sclérose en plaques (SEP). On considère qu'une vaccination n'est susceptible d'induire l'apparition d'une SEP que dans les 4 semaines suivant une première ou deuxième injection. Parmi les 22 cas identifiés, 6 sont survenus dans cette fenêtre de temps.

Le total des périodes à risque pour les 22 sujets représente, pour les deux injections, $22 \times 2 \times 4 = 176$ semaines, la durée de suivi hors période à risque est donc de $(22 \times 52) - 176 = 968$ semaines.

Sur cette base, le risque relatif est estimé par :

$$\frac{6 \times (176 + 968)}{22 \times 176} = 1,77.$$

L'intérêt de l'approche cas-propre-témoin est de limiter le recueil de l'information aux seuls cas apparus dans une population, quelle que soit sa taille. Sa mise en pratique se heurte cependant aux impératifs précités et, en particulier, à la difficulté à définir une fenêtre de temps adéquate dont la valeur influe considérablement sur l'estimation du risque relatif.

voir : fenêtre de temps, nombre attendu, sujet propre-témoin.

Cas-témoins (*case-control, case-control design*)

plan d'étude épidémiologique consistant à comparer un groupe de sujets présentant un événement donné (les cas) et un groupe de sujets ne le présentant pas (les témoins) quant à leur exposition antérieure à un facteur de risque donné (par exemple, la prise d'un médicament) ou la présence d'une caractéristique.

Les deux groupes peuvent être de tailles différentes mais doivent être, hormis la présence de l'événement étudié, aussi semblables que possible vis-à-vis des principaux facteurs pouvant influencer sur la probabilité d'être exposé au facteur étudié. Ceci pourrait, théoriquement, être garanti par une sélection aléatoire des cas et des témoins à partir de la même population-source mais est généralement obtenu par un appariement *a priori*, un ajustement ou une stratification *a posteriori* prenant en compte les principales variables pouvant agir comme facteurs de confusion.

Si la prévalence du facteur d'exposition étudié est faible dans la population-source, il peut être intéressant de sélectionner plusieurs témoins pour chaque cas de manière à garantir un nombre de témoins exposés permettant d'atteindre la puissance statistique souhaitée.

L'hypothèse testée (hypothèse nulle) est qu'il n'existe pas d'association entre l'exposition au facteur étudié et la survenue de l'événement caractérisant les cas. Sous cette hypothèse, on s'attend à ce que la proportion ou la cote d'exposition à ce facteur soit identique chez les cas et les témoins. Si tel n'est pas le cas (rapport des cotes d'exposition ou *odds ratio* différant significativement de 1), on conclura qu'il existe une association, non forcément causale, entre l'exposition et la survenue de l'événement.

Ainsi, bien qu'une étude cas-témoins ne permette pas d'estimer directement des risques, la valeur du rapport des cotes d'exposition (*odds ratio*) quantifie la force de l'association entre l'exposition et la survenue de l'événement. De plus, en l'absence de biais et si l'événement étudié a une faible probabilité de survenue, l'*odds ratio* constitue une bonne approximation du risque relatif lié à l'exposition (qui ne peut être calculé qu'au moyen d'une étude de cohorte).

En pharmaco-épidémiologie, les études cas-témoins sont particulièrement intéressantes pour étudier l'association entre la prise d'un médicament et un événement indésirable de faible probabilité de survenue et/ou d'apparition retardée ; une étude de cohorte, dans ces conditions, imposerait le suivi d'un très grand nombre de sujets sur une longue période.

voir : ajustement, appariement, biais de confusion, rapport de cotes, témoin de population, témoin hospitalier.

Cas-témoins intra-cohorte (*nested case-control, nested case-control design*)

analyse de type cas-témoins menée au sein de la population d'une cohorte, bâtie ou non dans ce but.

Les sujets de la cohorte ayant présenté un événement au cours du suivi de cohorte (*cas*) sont comparés, quant à leur exposition au facteur de risque étudié, à des sujets de la cohorte n'ayant pas présenté cet événement (*témoins*). Les groupes cas et témoins sont,

comme dans une étude cas-témoins classique, généralement rendus comparables, par appariement ou ajustement, vis-à-vis de certaines variables pouvant agir comme facteurs de confusion. De même, l'obtention d'une puissance statistique suffisante peut demander d'assortir chaque cas à plusieurs témoins.

voir : biais de confusion, cas-cohorte, cas-témoins, cohorte.

Causalité (*causality*)

lien étiologique existant, ou pouvant exister, entre une exposition, par exemple la prise d'un médicament, et la survenue d'un événement ou d'une maladie :

$$F \rightarrow E.$$

L'analyse de causalité revient à répondre à la question : "*le facteur F est-il ou peut-il être la cause de la survenue de l'événement E ?*"

Ceci suppose, dans tous les cas, que l'exposition ait précédé la survenue de l'événement.

L'analyse de causalité peut être abordée à l'échelon d'un individu ce qui renvoie à la problématique de l'imputabilité ("*le médicament étudié est-il la cause de l'événement constaté chez ce malade ?*") ou à l'échelon d'une population ("*la prise de ce médicament induit-elle ou peut-elle induire une augmentation du risque de survenue d'un événement donné ?*").

Un facteur constitue une cause dite *nécessaire* (*necessary cause*) si la survenue de l'événement exige sa présence (on retrouvera donc le facteur chez tous les sujets ayant présenté l'événement mais sa présence n'entraîne pas forcément la survenue de l'événement). A l'inverse, un facteur constitue une cause dite *suffisante* (*sufficient cause*) si sa présence entraîne obligatoirement la survenue de l'événement (dans ce cas, tous les exposés au facteur présentent l'événement, ce qui ne signifie pas forcément que le facteur soit retrouvé chez tous les sujets ayant présenté cet événement).

Un facteur constitue une cause *nécessaire et suffisante* si la survenue de l'événement exige sa présence et que celui-ci est retrouvé chez tous les cas de l'événement.

Beaucoup plus fréquemment (notamment en pharmaco-épidémiologie), la causalité est dite *multifactorielle* : plusieurs facteurs pouvant, indépendamment, augmenter le risque de survenue de l'événement sans qu'aucun ne constitue, en lui-même, une cause nécessaire ou suffisante.

Au sens strict, seul un essai de type comparatif avec attribution par le hasard des expositions ou traitements comparés permet, en cas de mise en évidence d'une association statistiquement significative entre exposition et survenue de l'événement, de conclure à une relation de causalité.

En épidémiologie ou pharmaco-épidémiologie observationnelle, l'absence de plan expérimental limite la valeur d'une telle conclusion du fait, notamment, de l'existence possible de biais de confusion.

En s'inspirant des critères proposés pour l'infectiologie par Sir Austin Bradford-Hill, une relation de causalité est d'autant plus probable que :

- les principaux biais (de confusion, de sélection et d'information) ayant pu fausser l'analyse ont pu être éliminés ou ont été pris en compte,
- l'association entre le facteur étudié et la survenue de l'événement, quantifiée par la valeur du risque relatif ou du rapport de cotes (*odds ratio*), est forte (par exemple, supérieure à 3),
- cette association est statistiquement significative. Ceci demande que la probabilité de conclure à tort à une association entre l'exposition et l'événement (risque de première espèce) soit la plus faible possible, par exemple inférieure à 5 %. Ce sera notamment le cas si l'intervalle de confiance à 95 % bâti autour

de la valeur estimée du risque relatif ou du rapport de cotes n'inclut pas 1,

- on retrouve une relation entre l'intensité de l'exposition (en dose ou en durée) et l'importance ou la fréquence de l'événement étudié,
- d'autres approches ou études, si possible menées selon une méthode différente, ont retrouvé cette association,
- la relation entre l'exposition et l'événement est plausible et cohérente (plausibilité biologique ou plausibilité clinique),
- le facteur étudié a un ou plusieurs point(s) commun(s) avec une étiologie connue et bien établie de l'événement ou de la maladie.

voir : biais, étude observationnelle, imputabilité, intervalle de confiance, rapport de cotes, risque de première espèce, risque relatif.

Censure (*censoring*)

dans une étude prospective, absence d'information sur le devenir d'un certain nombre de sujets de la population étudiée.

La censure concerne des sujets qui n'avaient pas présenté l'événement étudié au moment où ils ont cessé d'être suivis ; il est donc impossible de savoir s'ils l'auraient ou non présenté si le suivi avait été mené jusqu'à son terme. On considère que chez ces sujets, l'information est "censurée" par l'absence d'un suivi complet.

La censure peut résulter de divers phénomènes : perdus de vue, morts naturelles ou accidentelles sans rapport avec l'événement étudié, suivi incomplet du fait d'une inclusion tardive de certains sujets, arrêt prématuré de l'étude, etc.

Par exemple, on étudie le taux de récurrence à 5 ans chez 500 sujets traités par un nouvel anti-cancéreux. Deux cent vingt sujets étaient encore vivants sans récurrence au terme des 5 ans, 148 avaient présenté une récurrence au cours du suivi et 132 n'avaient pas été suivis durant les cinq années prévues mais n'avaient pas présenté

de récurrence au cours de ce suivi incomplet. Il est, dans ce cas impossible de savoir s'ils auraient, ou non, présenté une récurrence au cours de cet intervalle de 5 ans.

Par extension, on parle également de censure quand on ne dispose pas d'information concernant le paramètre étudié avant la date de début de l'étude.

Par exemple, dans une étude sur base de données étudiant la tolérance d'un traitement anti-inflammatoire chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, on ignore si les patients traités par le médicament A au moment du début du recueil de l'information avaient, ou non, été traités antérieurement par un médicament B. Cette information est censurée pour ces sujets.

On parle parfois de "censure à gauche" pour les informations non disponibles avant le début du suivi et de "censure à droite" pour celles non disponibles après la fin de celui-ci.

Selon les cas, il peut être opportun de considérer ou non les données censurées dans l'analyse finale.

voir : analyse en intention de traiter, perdus de vue, suivi.

Chance (*chance*)

"possibilité de se produire par hasard" (dictionnaire Robert).

La chance est quantifiée par une probabilité, que celle-ci soit arbitrairement fixée ou estimée par un calcul.

Ainsi une probabilité de 0,8 signifie qu'un événement a 80 chances sur 100 de se produire au cours de la période considérée.

Le mot chance (dérivé de la forme latine *cadentia* du verbe *cadere*, tomber) a désigné, jusqu'à la moitié du XIX^{ème} siècle, la manière dont tombent les dés et, par extension, les jeux de dés et de hasard (*"jouer à la chance"*).

voir : fortuit, hasard, probabilité.

Chronique (*chronic*)

caractérise une exposition ou une maladie qui perdure. Chronique, en ce sens, s'oppose à aigu.

Un traitement chronique caractérise la prise régulière et prolongée d'un médicament par un sujet. De même, on parle d'une atteinte hépatique chronique si les anomalies biologiques persistent plus de trois mois.

voir : aigu.

Chronopharmacologie (*chronopharmacology*)

étude de la variation des effets ou de la pharmacocinétique des médicaments en fonction du moment de leur administration, notamment au cours du nycthémère.

L'efficacité d'un médicament peut ainsi se révéler meilleure si celui-ci est administré ou pris à un moment précis de la journée ou de la nuit. La prise en compte des données de chronopharmacologie permet, notamment en cancérologie, d'optimiser le rapport bénéfice/risque de certains médicaments.

voir : effet, pharmacocinétique, rapport bénéfice/risque.

Clinique (*clinical*)

ayant l'homme pour sujet (exemples : pharmacologie clinique, étude clinique, essai clinique, épidémiologie clinique, etc.).

Cluster (*cluster*)

terme anglais traduit en français par foyer ou agrégat (voir ce dernier terme).

Coefficient de régression (*regression coefficient*)

coefficient dont on affecte, dans un modèle de régression, la valeur d'une variable dite indépendante, afin de prédire au mieux celle d'une autre variable dite dépendante.

Par exemple, si la valeur de la variable dépendante y se prédit par celle de la variable indépendante x selon une équation de type :

$$y = \alpha + \beta x,$$

β est le coefficient de régression de la variable x .

voir : analyse de régression, régression logistique.

Coefficient de sous-notification (*under-reporting coefficient*)

lors d'une surveillance par notification spontanée, coefficient par lequel il conviendrait de multiplier le nombre de cas d'effets indésirables notifiés si l'on voulait connaître le nombre de cas réellement survenus dans la région surveillée au cours d'une période de temps donnée.

Il est, par définition, l'inverse de la proportion de cas notifiés et se calculerait en divisant le nombre total de cas survenus dans une région par le nombre de cas notifiés durant la même période. Ce coefficient reste cependant un paramètre théorique, utile pour certains calculs et modélisations statistiques (notamment de type analyse de sensibilité), mais quasiment impossible à quantifier puisque l'on n'a pratiquement aucun moyen de connaître avec précision le nombre de cas réellement survenus.

voir : analyse de sensibilité, notification spontanée.

Coefficient de vraisemblance

voir : imputabilité, théorème de Bayes.

Cohorte (*cohort*)

groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une (ou plusieurs) caractéristique(s) commune(s) et suivis dans le temps dans le but d'identifier, de décrire ou de quantifier un phénomène.

En pharmaco-épidémiologie, les sujets sont généralement identifiés en fonction de leur exposition à un médicament (ou à une classe de médicaments) et le phénomène étudié peut être une efficacité

thérapeutique, un événement indésirable, un comportement ou tout autre critère pertinent pour l'évaluation des modifications induites par ce médicament dans cette population.

Le terme d'étude de cohorte ne préjuge ni d'un protocole ni d'une taille d'échantillon donnés. Il peut ainsi désigner une étude menée sur un échantillon de petite ou grande taille, avec ou sans groupe de comparaison (ce dernier pouvant être constitué ou non par tirage au sort ou appariement). En pharmacovigilance, étude de cohorte fait cependant le plus souvent référence à une étude observationnelle, sans groupe de comparaison, menée postérieurement à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (en anglais : *post-marketing observational study* ou *P.M.O.S.*).

La population d'une cohorte est dite fixe (*fixed cohort*) si son effectif n'est pas renouvelé par de nouveaux inclus et dynamique (*dynamic cohort*) dans le cas contraire.

De même, le temps de suivi peut être identique pour tous les membres de la cohorte (cohorte à temps de suivi fixe) ou varier plus ou moins grandement selon les sujets (cohorte à temps de suivi variable). Dans ce dernier cas, le calcul en densité d'incidence peut être intéressant pour prendre en compte cette contribution variable des sujets à la somme des temps de suivi.

voir : densité d'incidence, étude de cohorte, étude épidémiologique, personnes-temps.

Cohorte dynamique

voir : cohorte.

Cohorte fixe

voir : cohorte.

Cohorte historique (*historical cohort*)

cohorte dont la population est identifiée et suivie à partir de données

recueillies antérieurement, généralement à d'autres fins (par exemple, dans une base de données populationnelles).

Une étude menée à partir d'une cohorte de ce type reste une étude prospective dans la mesure où l'on recherchera la survenue éventuelle d'un événement après le début de l'exposition des sujets au facteur de risque étudié (ceci, même s'il s'agit d'événements survenus et enregistrés antérieurement à la date de la mise en place de l'étude).

voir : cohorte, historique, prospectif.

Cohorte rétrospective (*retrospective cohort study, trohoc study*)

terme impropre et ambigu (un suivi de cohorte est, par définition, prospectif) parfois utilisé pour désigner une étude de cohorte historique c'est-à-dire s'intéressant à une exposition et des événements déjà survenus (la première précédant, par définition, les seconds).

voir : cohorte historique, historique, rétrospectif.

Cohorte-traitement (*treatment-cohort*)

cohorte constituée de sujets identifiés en fonction du traitement commun qu'ils ont reçu ou qu'ils reçoivent.

voir : cohorte.

Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.)

structure régionale chargée de donner un avis sur le caractère acceptable ou non et les conditions de mise en oeuvre d'une recherche portant sur la personne humaine.

Cet avis constitue un préalable obligatoire à toute recherche entrant dans le cadre de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, c'est-à-dire introduisant une contrainte ou une déviation de la relation de soin qui eût prévalu en l'absence de cette recherche.

Les C.C.P.P.R.B. ont pour rôle d'examiner le protocole et les documents afférents soumis par l'investigateur principal d'un essai ou d'une recherche, notamment en ce qui concerne :

- le caractère acceptable de la recherche au vu de son intérêt scientifique,
- les dispositions prises pour minimiser les contraintes et les risques induits,
- l'information donnée à la personne en vue de l'obtention de son consentement éclairé.

voir : consentement éclairé, loi Huriet-Sérusclat.

Communautaire

voir : ambulatoire.

Comparaison attendu-observé (*expected-observed comparison*)

approche visant à rechercher une éventuelle association entre une exposition à un facteur de risque et la survenue d'un événement, en mettant en rapport le nombre de cas observés dans une population exposée avec le nombre qui serait attendu dans cette population, sous l'hypothèse que le facteur de risque ne modifie pas la probabilité de survenue de cet événement.

L'hypothèse nulle d'indépendance entre exposition et événement est rejetée si le rapport du nombre de cas observés au nombre de cas attendus diffère significativement de 1.

La comparaison attendu-observé diffère des approches épidémiologiques de type cohorte ou cas-propre-témoin par le fait que la valeur de référence (le nombre attendu) n'est pas tirée d'un groupe de comparaison *ad hoc*, mais estimée à partir des données agrégées, non spécifiquement recueillies pour les besoins de l'étude. Ceci, comme dans toute approche écologique, peut être à l'origine d'erreurs d'interprétation.

Exemple : le suivi durant une année d'une population de 5 700 sujets traités par un nouvel anti-hypertenseur a permis d'identifier 12 cas de suicide. Sur la base d'un taux d'incidence annuel de 2,5 pour 10 000 en population générale adulte, le nombre attendu de suicides dans la population exposée est de $5\,700 \times 2,5/10\,000 = 1,42$. Le nombre observé de cas est donc $12/1,42$, soit 8,45 fois plus fort que le nombre attendu. Un calcul supplémentaire (par l'approximation de Poisson) montre que cette différence est significative au seuil de 5 %. Cette conclusion est cependant à nuancer du fait de l'impossibilité de contrôler un certain nombre de biais (par exemple, rien ne permet d'affirmer que le risque de base de suicide, dans cette population d'hypertendus, est le même qu'en population générale).

La comparaison attendu-observé est l'application à la pharmacovigilance de la méthode de standardisation indirecte (méthode du taux type). De par sa simplicité, elle constitue une approche précieuse pour tester rapidement une hypothèse ou mettre en place une stratégie d'alerte ; elle ne saurait, en revanche, remplacer une comparaison à un vrai groupe de référence.

voir : données agrégées, écologique, groupe de référence, nombre attendu, standardisation.

Compliance

voir : observance.

Confiance (*confidence*)

probabilité qu'une estimation, une affirmation ou une conclusion soit conforme à la réalité.

Au sens strict, la certitude correspond à un niveau de confiance de 100 %. Une confiance de 95 % signifie qu'une conclusion a 95 chances sur 100 d'être valide ou que l'on accepte, au maximum, un risque de 5 % qu'elle soit fausse.

voir : intervalle de confiance, risque de première espèce.

Consentement éclairé (*informed consent*)

"acceptation libre et formellement exprimée d'une personne en vue de participer à un essai donné.

Cette acceptation formelle ne doit être demandée qu'après avoir informé la personne en lui précisant les objectifs, les bénéfices, les risques et les inconvénients potentiels liés à l'essai ; la personne doit également être informée de ses droits et responsabilités, conformément à la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki" (1).

Contemporain (*concurrent*)

terme proposé pour désigner une approche (de type prospectif, rétrospectif ou transversal) qui s'intéresse à des événements dont la survenue est postérieure à la date de mise en place de l'étude.

Contemporain s'oppose donc à historique qui désigne une étude menée à partir de données déjà enregistrées.

Le terme de prospectif ne doit pas être utilisé dans ce sens et doit être réservé pour désigner un plan d'étude basé sur le suivi d'une population.

voir : historique, prospectif.

Contrainte (*constraint*)

tout élément imposé par un tiers (généralement le promoteur d'une recherche) et prévu à l'avance (car formalisé dans un protocole) qui risque de modifier une relation normale de soin (que ce soit vis-à-vis de l'attribution du traitement, du mode de surveillance ou de suivi, du bénéfice escompté ou du risque encouru).

voir : loi Huriet-Sérusclat, promoteur, protocole.

Contrôle

terme impropre dérivé du mot anglais *control* qui signifie témoin (*control* venant lui-même du vieux français *contre-role* désignant la duplication d'un acte notarié servant de référence).

Ainsi, on doit parler d'étude cas-témoins et non d'étude cas-contrôles, de groupe témoin ou de groupe de référence et non de groupe contrôle, d'essai clinique comparatif ou avec groupe de référence et non d'essai contrôlé (note : il existe des divergences sur le sens d'essai contrôlé ; pour certains auteurs, le terme désignerait une stratégie comparative dans laquelle la variable à l'étude est contrôlée, en ce sens que sa valeur est fixée par le chercheur).

voir : témoin.

Correction de continuité (*continuity correction*)

correction appliquée à la statistique d'un test quand une distribution de probabilité continue est utilisée pour approximer une distribution de probabilité discontinue (par exemple, quand on utilise un test basé sur la distribution normale ou celle du Chi carré pour comparer la distribution d'une caractéristique ou un nombre d'événements dans deux échantillons de petite taille).

Une correction de continuité tend à rendre le test plus conservateur en diminuant la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle testée. Les corrections de continuité ne sont jamais que des pis-aller et il est toujours préférable de recourir à un test basé sur la distribution de probabilité appropriée (par exemple le test de Fisher pour comparer une répartition quand un ou plusieurs effectif(s) sont de petite taille).

voir : hypothèse nulle.

Correction pour tests multiples ou répétés (*adjustment for multiple comparisons*)

choix d'un seuil de significativité statistique plus faible visant à

conserver la valeur du risque de première espèce choisie au départ (par exemple, 5 %) quand plusieurs tests identiques et indépendants sont pratiqués dans le cadre de la même étude.

La construction d'un test statistique s'appuie sur le contrôle de l'erreur de première espèce, c'est-à-dire du risque que l'on accepte de rejeter à tort l'hypothèse nulle testée. Quand plusieurs tests sont pratiqués dans le cadre d'une même étude, le risque d'erreur est majoré. On peut, en effet, montrer que si α est le risque de première espèce choisi au départ, le risque de rejeter à tort l'hypothèse nulle au terme de j tests répétés indépendants est :

$$p = 1 - (1 - \alpha)^j.$$

Par exemple, pour un α choisi à 5 %, le risque de rejeter à tort l'hypothèse nulle est de 18,5 % au terme de 4 tests indépendants.

Afin de maintenir le risque global (α) au niveau fixé *a priori*, on pratique les tests individuels à des seuils de significativité plus faibles. Plusieurs méthodes ont été proposées pour diminuer le seuil de significativité au *prorata* du nombre de tests pratiqués (la plus connue étant celle de Bonferroni).

Par exemple, si l'on fixe à 5 % le risque de rejeter à tort l'hypothèse nulle que l'on accepte de courir et que l'on pratique trois tests, l'hypothèse nulle sera rejetée, pour chacun des trois tests, si la statistique correspond à une probabilité inférieure, non pas à 5 % mais à 2,2 %.

On note cependant un abus certain de l'utilisation de ce type de correction, notamment en pharmaco-épidémiologie quand on l'applique à des tests non indépendants (par exemple, dans le cadre d'une analyse intermédiaire).

Par exemple, un essai dans lequel un médicament est déclaré plus efficace que son comparateur car il se révèle significativement supérieur sur l'un des 12 critères d'évaluation indépendants choisis, entre dans le cadre de la comparaison multiple.

A l'inverse, une analyse de survie prévue sur 24 mois au terme de laquelle un traitement est jugé significativement supérieur, alors que des analyses intermédiaires ne montraient pas de différence à 6, 12 et 18 mois, n'entre pas dans cette problématique. Appliquer une correction sous le prétexte qu'au total 4 tests ont été pratiqués serait une attitude conservatrice aberrante augmentant de façon non justifiée le risque de non conclusion.

voir : risque de première espèce.

Corrélation

voir : association.

Corrélation écologique

voir : écologique.

Cote (odds)

probabilité qu'un événement se produise divisée par la probabilité que cet événement ne se produise pas :

$$\text{Cote} = \frac{\text{probabilité}}{1 - \text{probabilité}}.$$

Dire que la cote de tel événement est de 12 signifie que cet événement a 12 fois plus de chances de se produire que de ne pas se produire au cours de la période considérée.

Une cote peut, par définition, varier de zéro à l'infini.

Par exemple, dans les études cas-témoins, on calcule généralement la cote d'exposition au facteur de risque étudié qui est la probabilité qu'un sujet soit (ou ait été) exposé divisée par la probabilité qu'il ne le soit pas (ou qu'il ne l'ait pas été) au cours d'une période donnée.

Si sur 120 sujets, 31 ont été exposés à un médicament, la cote d'exposition à ce médicament est, dans cette population, de $31/(120 - 31) = 0,35$.

De la valeur d'une cote, on peut facilement déduire celle de la probabilité ou proportion correspondante :

$$\text{Probabilité, proportion} = \frac{\text{cote}}{\text{cote} + 1}.$$

Ainsi, dans les exemples précédents, une cote de 12 signifie que l'événement a une probabilité de $12 / (12 + 1) = 0,92$, soit 92 chances sur 100 de se produire durant la période considérée. De même, une cote d'exposition de 0,35 correspond à une proportion d'exposition de $0,35 / (0,35 + 1) = 0,26$ soit 26 %.

voir : cas-témoins, rapport de cotes.

Cote *a posteriori*

voir : théorème de Bayes.

Cote *a priori*

voir : théorème de Bayes.

Coût-bénéfice

voir : étude coût-bénéfice.

Coût-efficacité

voir : étude coût-efficacité.

Coût-utilité

voir : étude coût-utilité.

Critère d'imputabilité

voir : algorithme, imputabilité.

Critère de substitution (*surrogate endpoint*)

critère de jugement prédictif de l'évolution d'un critère plus robuste et substitué à ce dernier quand son emploi se révèle difficile, voire

impossible, notamment pour des raisons de taille d'échantillon, de durée d'étude ou d'éthique.

Il peut, par exemple, s'agir d'un critère biologique (glycémie, taux de CD4 ...), d'une exploration complémentaire (pression artérielle, électromyogramme), d'une imagerie (tomodensitométrie osseuse, visualisation d'une tumeur), etc.

Par exemple, le traitement hormonal substitutif de la femme ménopausée vise à réduire le risque de fracture, notamment du rachis. Juger l'efficacité d'un nouveau traitement sur le critère robuste que constitue la diminution du risque de fractures-tassements demanderait un suivi de plus d'une dizaine d'années. Il peut être admis, au moins dans un premier temps, de juger cette efficacité sur l'évolution comparative de la densité minérale osseuse ce qui permet de raccourcir considérablement la durée de l'étude.

Un critère de substitution n'est acceptable que si :

- son évaluation est fiable, non ambiguë et reproductible,
- il existe une relation physiopathologique claire et bien établie entre ce critère de substitution et le critère clinique pertinent,
- il a été démontré que son évolution est corrélée, de façon réciproque, à celle du critère clinique pertinent (valeur prédictive forte) ; ceci signifie qu'une évolution favorable ou défavorable du critère de substitution est prédictive d'une évolution de même sens (et si possible de même amplitude) du critère clinique pertinent.

Les critères de substitution sont également utilisés dans les études de pharmacovigilance (électromyogramme et neuropathie périphérique, dosage de l'activité des transaminases et atteinte hépatique, etc.).

voir : critère intermédiaire, efficacité, valeur prédictive positive.

Critère intermédiaire

critère de jugement *a priori* prédictif d'un critère clinique pertinent et utilisé en place de ce dernier pour évaluer *temporairement* l'efficacité ou la tolérance d'une stratégie thérapeutique.

Ceci signifie que même si l'efficacité ou la tolérance ne seront considérées comme définitivement évaluées que sur la foi d'une étude basée sur le critère clinique pertinent, un critère de substitution, du fait de sa valeur prédictive, considérée comme acquise, peut être utilisé *à la place* du critère clinique pertinent.

voir : critère de substitution, efficace.

Critères de Bradford-Hill

voir : causalité.

Croisement de fichiers (*record linkage*)

méthode consistant à réunir les données de deux ou plusieurs fichiers complémentaires, généralement informatisés, de manière à permettre une analyse de type épidémiologique, par exemple de type cohorte ou cas-témoins.

On peut ainsi utiliser les données d'un registre pour sélectionner des sujets ayant présenté une maladie donnée et rechercher leur éventuelle exposition antérieure à un médicament dans un fichier de prescription. A l'inverse, un fichier de prescription peut servir à identifier les personnes traitées ou ayant été traitées par un médicament, un fichier d'hospitalisation à rechercher celles qui ont été hospitalisées pour un événement donné.

La technique du croisement de fichiers essaie de compléter les données disponibles sur chacun des individus étudiés ; il importe donc que ces fichiers soient constitués à partir de la même population-source et qu'il existe un identifiant permettant de retrouver, sans ambiguïté, un sujet dans les divers fichiers.

voir : base de données, population-source, registre.

Crossover

voir : essai croisé.

Date de référence

voir : fenêtre de temps.

Date index

adaptation littérale et impropre du terme anglais *index date* qui se traduit par date de référence.

voir : fenêtre de temps.

D.D.D. (*Defined Daily Dose*)

dose journalière de médicament utilisée comme étalon pour des comparaisons de consommation ou de niveau d'exposition entre pays.

Le terme de *defined daily dose* peut se traduire en français par posologie ou dose quotidienne standardisée. Cependant, l'habitude a consacré l'emploi, dans notre langue, de l'acronyme D.D.D.

Il s'agit d'une posologie-étalon fixée, dans la littérature scientifique ou par un groupe d'experts, pour un médicament utilisé dans une classe pharmaco-thérapeutique donnée, et supposée garantir ou maintenir l'effet thérapeutique chez un sujet standard (généralement, un adulte pesant 70 kg). La D.D.D. peut donc différer de la dose quotidienne moyenne, réellement prescrite (*average prescribed dose* ou *prescribed daily dose*) ou utilisée (*average used dose* ou *used daily dose*). Pour certains médicaments, la pratique a amené, au bout de plusieurs années, à revoir, à la baisse ou à la hausse, la posologie initialement définie. On peut cependant, en première analyse, considérer par défaut que

la dose quotidienne moyenne utilisée ne s'écarte pas sensiblement de la posologie standardisée (D.D.D.).

Si la posologie quotidienne standardisée (D.D.D.) pour un médicament anti-hypertenseur est de 1,5 comprimés et que 12 500 boîtes de 30 comprimés de ce médicament ont été vendues dans une région en une année, cela correspond à un total de $(12\ 500 \times 30) / 1,5 = 250\ 000$ D.D.D. ce qui équivaut, en fait, à 250 000 jours de traitement par ce médicament mais ne renseigne pas sur le nombre de patients traités durant la période : il peut, par exemple, s'agir de $250\ 000/30,4 = 8\ 200$ patients traités un mois ou de $250\ 000/365 = 685$ patients traités un an.

Le calcul en D.D.D. se rapproche en ce sens d'une estimation en personnes-temps (temps populationnel).

L'usage de la D.D.D. a été recommandé, entre autres par l'O.M.S., pour les comparaisons internationales de consommation de médicaments ; on utilise alors le nombre de D.D.D. pour 1 000 habitants et par jour.

Dans l'exemple ci-dessus, si l'étude a été menée dans une région de 625 000 habitants, le nombre de D.D.D. pour 1 000 habitants et par jour est :

$$\frac{250\ 000 \times 1\ 000}{625\ 000 \times 365} = 1,1.$$

Ceci veut dire, si les ventes sont stables, que chaque jour, dans cette région, 1,1 habitants sur 1 000 (0,11 %) sont en moyenne traités par ce médicament.

L'usage de la D.D.D. n'a d'autre intérêt que d'offrir une base de comparaison entre médicaments ou entre pays puisque les nombres d'unités vendues sont exprimés sous la forme d'une référence commune. Ceci constitue du reste la limite principale de la D.D.D. qui permet d'étudier et de comparer des consommations mais ne reflète pas toujours le niveau d'exposition d'une population (en particulier si la dose quotidienne réellement consommée diffère entre les pays comparés).

voir : dose, dose quotidienne moyenne, posologie, temps populationnel.

Déclaration (*report, reporting*)

en pharmacovigilance, synonyme de notification (voir ce terme).

Déclaration obligatoire (*mandatory reporting*)

obligation légale faite à un professionnel de santé observant un cas d'effet indésirable d'un médicament de le signaler à une structure de pharmacovigilance.

En France, la déclaration des effets indésirables graves et/ou inattendus est obligatoire pour les prescripteurs (médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes) depuis le décret n° 84-01 du 24 mai 1984 ; cette disposition a été secondairement étendue aux autres professionnels de santé, notamment les pharmaciens (décret n° 95-277 du 13 mars 1995). De même, toute firme pharmaceutique doit déclarer à l'Agence du médicament les cas d'effets indésirables dont elle a connaissance et susceptibles d'être causés par les médicaments qu'elle commercialise.

voir : grave, inattendu, notification spontanée.

Décrit, non décrit (*labelled, unlabelled*)

par convention internationale, un effet indésirable est dit décrit s'il est clairement mentionné dans la dernière version du résumé des caractéristiques du produit (R.C.P.) ou, dans le cadre d'un essai clinique, dans celle de la brochure d'information remise à l'investigateur.

Inversement, un effet sera dit non décrit s'il n'est pas clairement mentionné dans ces documents, même s'il a fait l'objet d'une ou plusieurs publications dans la littérature scientifique.

voir : effet indésirable attendu, effet indésirable inattendu, résumé des caractéristiques du produit.

Définition de l'événement ou des cas (*case definition*)

point de départ de toute étude épidémiologique.

De manière à garantir la crédibilité et la reproductibilité des mesures (par exemple, un taux d'incidence), elle doit reposer sur une définition opérationnelle précise et non ambiguë des événements qui seront recherchés.

voir : cas.

Délai d'apparition (*onset delay, time to onset*)

intervalle de temps séparant le début de l'exposition à un facteur de risque (par exemple, un traitement par un médicament) et la survenue d'un phénomène (par exemple, un événement indésirable).

Contrairement à la période de latence, le terme de délai d'apparition peut s'utiliser, même en l'absence d'association, en particulier causale, entre les deux épisodes.

voir : période de latence.

Densité d'incidence (*incidence density, incidence density rate*)

taux d'incidence exprimé en nombre de cas d'un événement par rapport à un nombre de personnes-temps, le dénominateur du taux représentant la somme des temps de suivi ou d'exposition des sujets de la population.

Par exemple, six cas d'atteinte hépatique ont été identifiés lors d'une étude de cohorte ayant inclus 278 sujets, parmi lesquels 120 ont été suivis uniquement un mois, 80 deux mois, 65 trois mois et 13 six mois. La somme des temps de suivi est de $(120 \times 1) + (80 \times 2) + (65 \times 3) + (13 \times 6) = 553$ mois. Le risque d'atteinte hépatique exprimé en densité d'incidence est donc de 6 pour 553 personnes-mois soit 10,8 pour 1 000 personnes-mois ou 0,13 par personne-année.

L'expression en densité d'incidence est particulièrement intéressante pour traduire la relation entre un risque et la durée d'exposition.

Dans l'exemple précédent, un risque de 10,8 pour 1 000 personnes-mois permet d'attendre la survenue de 11 cas dans une population de 1 000 sujets au cours d'un suivi d'un mois et de 32 cas au cours d'un suivi de trois mois.

La densité d'incidence est également un mode de calcul commode quand la durée de suivi ou d'exposition n'est pas la même entre les différents sujets d'une population.

En revanche, le calcul en densité d'incidence revient à rapporter le nombre d'événements observés au cours de la période d'étude à une somme de temps individuels de suivi pouvant grandement varier d'un sujet à l'autre. Ceci peut introduire des erreurs d'interprétation si le risque de présenter l'événement varie notablement au cours du temps.

Par exemple, le taux de 10,8 pour 1 000 personnes-mois calculé ci-dessus ne signifie pas forcément que le risque est de 10,8 pour 1 000 pour chacun des mois d'exposition.

voir : déplétion des sujets à risque, fonction de risque instantané, personnes-temps, risque, taux d'incidence.

Dépendance

voir : pharmacodépendance.

Déplétion des sujets à risque (*depletion of susceptibles*)

disparition, plus ou moins rapide, au cours du suivi d'une population, du sous-groupe des sujets à risque élevé si ceux-ci cessent d'être suivis ou ne sont plus à risque après avoir présenté l'événement indésirable.

Par exemple, si un événement a tendance à plutôt survenir en début d'exposition, le risque instantané mesuré dans une cohorte exposée fixe (non renouvelée) tendra à diminuer en fonction du temps de suivi pour parfois tendre vers 0. Ce phénomène peut introduire un biais important si le risque est exprimé en densité d'incidence (effet

de dilution en cas de suivi anormalement prolongé) ou si la surveillance débute après la période de déplétion.

voir : cohorte, fenêtre de temps, risque instantané.

Design

terme anglais pouvant, selon le contexte, être traduit en français par plan, projet, stratégie ou schéma d'étude.

Déterminant (*determinant*)

facteur ayant une influence sur la probabilité de survenue d'un événement ou d'une maladie ou sur l'état de santé d'une population.

Ce facteur peut agir seul ou en association avec d'autres facteurs mais le terme de déterminant implique, à la différence de facteur de risque, une association causale avec la maladie.

voir : causalité, facteur de risque.

Différence de risque (*risk difference*)

différence entre le risque mesuré dans une population exposée (risque absolu) et le risque mesuré dans une population non-exposée (risque de référence).

Elle quantifie donc la majoration du risque en rapport avec l'exposition.

Par exemple, si le risque de thrombopénie mesuré dans une cohorte d'exposés à un médicament est de 18/10 000 alors que le risque mesuré dans une cohorte non exposée est de 3/10 000, la différence de risque de thrombopénie est de 15/10 000.

La différence de risque est également appelée excès de risque, risque en excès (*excess risk*), risque ajouté, risque attribuable (*attributable risk*).

Pour beaucoup d'auteurs, ces synonymes ne devraient pas être utilisés car ils laissent entendre que la majoration du risque observée chez les exposés ne peut être induite que par l'exposition.

Cette conclusion serait licite dans le cadre d'une étude expérimentale comparant deux populations parfaitement semblables vis-à-vis de tous les facteurs pouvant influencer sur la mesure ; ceci n'est pas forcément le cas dans une étude observationnelle.

voir : nombre de cas attribuables, risque absolu, risque de référence.

Directionnalité (*directionality*)

francisation du terme anglais *directionality*, dont l'équivalent n'existe pas dans notre langue, qui désigne le sens de l'exploration chronologique d'une étude épidémiologique (c'est-à-dire son caractère prospectif, rétrospectif ou transversal).

voir : étude épidémiologique.

Discret

voir : loi binomiale.

Distribution binomiale

voir : loi binomiale.

Distribution de Poisson

voir : loi de Poisson.

Distribution normale

voir : loi normale.

Données agrégées (*aggregated data*)

données globales concernant une population mais ne provenant pas d'une mesure pratiquée sur chacun des individus qui la composent.

De ce fait, il n'est pas possible de prendre en compte ces données individuelles, notamment pour contrôler certains biais de confusion

potentiels.

Il peut, par exemple, s'agir de mesures de consommation annuelle d'un médicament, dans lesquelles on rapporte le nombre de conditionnements vendus à la taille de la population, sans rien connaître des caractéristiques des individus qui consomment ce médicament ni de la façon dont ils l'utilisent.

Le travail à partir de données agrégées peut, de ce fait, introduire des erreurs d'interprétation importantes comme le biais écologique ou biais de causalité inversée (*aggregation bias, ecological bias, ecological fallacy*).

voir : biais de causalité inversée, écologique, étude transversale.

Données censurées

voir : censure.

Dose (dose)

"quantité d'un médicament qui doit être utilisée en une fois" (dictionnaire Robert).

La dose représente la quantité (en poids, en volume, en unités de prise, etc.) d'un médicament nécessaire pour une unité de traitement (jour, traitement complet, etc.).

L'usage a consacré l'usage des termes suivants :

- la dose quotidienne standardisée (*defined daily dose* ou D.D.D.) qui est une dose étalon utilisée pour des comparaisons de consommation,
- la dose quotidienne recommandée (*recommended daily dose* ou R.D.D.) qui figure sur le résumé des caractéristiques du médicament,
- la dose quotidienne prescrite (*prescribed daily dose* ou P.D.D.) qui est la dose moyenne du médicament prescrite dans une région ou un pays. Elle est habituellement estimée à partir d'un panel de prescripteurs,

- la dose quotidienne utilisée ou consommée (*used daily dose* ou U.D.D.) qui est la dose moyenne d'un médicament réellement utilisée par les malades.

Selon les cas, ces quatre doses peuvent être superposables ou différer grandement.

voir : D.D.D., posologie, résumé des caractéristiques du produit.

Dose quotidienne moyenne, D.Q.M. (*average daily dose, A.D.D.*)

dose moyenne d'un médicament (en mg, unités de prise, etc.) utilisée par jour dans une indication thérapeutique donnée.

Elle peut être estimée à partir d'un panel de prescripteurs ou par une étude d'utilisation du médicament ; elle peut parfois différer de la posologie recommandée pour ce médicament.

voir : D.D.D., étude d'utilisation.

Dose quotidienne standardisée

traduction française de *defined daily dose* ou D.D.D.

voir : D.D.D.

Double aveugle

voir : insu.

Double insu

voir : insu.

Doublon (*duplicate*)

cas comptabilisé par erreur deux fois lors d'un dénombrement.

Le risque de doublon est, par exemple, à prendre en compte lors d'une surveillance par notification spontanée quand plusieurs canaux de notification sont à disposition d'un professionnel de santé ayant observé un effet indésirable. De manière similaire, le même

cas peut être signalé séparément par plusieurs professionnels de santé.

Seule une informativité suffisante permet de repérer lors d'un dénombrement qu'il s'agit du même cas.

voir : informativité, notification spontanée.

Drogue (*drug*)

"médicament dont on conteste l'utilité, l'efficacité ou dont on condamne l'usage" (dictionnaire Robert).

Le mot drogue ne doit pas, malgré la similitude avec le terme anglais *drug*, être utilisé pour désigner un médicament.

voir : médicament.

Dynamique (*dynamic*)

désigne une population dont la composition varie au cours d'une période de suivi du fait que certains sujets la quittent alors que d'autres la rejoignent.

A une date donnée, le temps de suivi effectif ou le temps écoulé depuis le début de l'exposition peut donc différer, plus ou moins grandement, entre les membres de cette population.

Dynamique s'utilise également pour désigner tout phénomène ou variable dont la nature ou la valeur change au cours du temps (exemple : une exposition dynamique ou la dynamique d'une exposition).

voir : cohorte, fixe.

e base du logarithme népérien (Ln) valant 2,71828.

Ainsi :

$$\text{Ln}(2,71828) = 1 \quad \text{et} \quad e^1 = 2,71828.$$

e est la constante des fonctions exponentielles de type $y = e^x$ utilisées dans de nombreux modèles et lois de probabilité comme la loi de Poisson, le modèle logistique et le modèle de Cox.

voir : loi de Poisson, modèle de Cox, modèle logistique.

Echantillon (*sample*)

sous-ensemble d'une population sélectionné pour les besoins d'une étude.

Si les résultats d'une mesure doivent être extrapolés à une population plus vaste, ce sous-ensemble doit être, aussi fidèlement que possible, représentatif de cette population, au moins en ce qui concerne les principales caractéristiques pouvant influencer sur le paramètre que l'on se propose de mesurer. Idéalement, l'échantillon devrait être constitué par un prélèvement aléatoire à partir de l'ensemble de la population-source. Cela est rarement possible en pharmaco-épidémiologie, ce qui expose à la possibilité de biais de sélection.

voir : aléatoire, biais de sélection, échantillonnage, population-cible, population-source.

Echantillonnage (*sampling*)

ensemble des opérations conduisant à la sélection des sujets d'un échantillon à partir d'une population-source.

La validité de l'inférence statistique, impose que les sujets sélectionnés dans l'échantillon soient représentatifs de la population à laquelle seront extrapolés les résultats de la (ou des) mesure(s). Il existe, de ce point de vue, trois grandes méthodes d'échantillonnage :

- l'échantillonnage aléatoire (*random sampling*) consistant en un prélèvement par le hasard dans la population-source. Si la taille de l'échantillon est suffisante, l'influence de la fluctuation d'échantillonnage devient négligeable ce qui garantit la représentativité de l'échantillon étudié et élimine la possibilité d'un biais de sélection,
- l'échantillonnage systématique ou pseudo-aléatoire (*systematic sampling*) dans lequel la sélection des sujets obéit à un processus non aléatoire mais systématique selon un critère censé être indépendant du phénomène étudié.

On peut, par exemple, sélectionner un sujet sur cinq au cours d'une journée de consultation de l'ensemble des services de neurologie français,

- l'échantillonnage non aléatoire (*non-random sampling*) dans lequel la sélection des sujets n'obéit ni à un processus aléatoire ni à un processus systématique (par exemple, sélection des malades acceptant de répondre à un questionnaire). Quoique plus simple à mettre en oeuvre, cette méthode assure rarement la représentativité de l'échantillon et expose donc au risque de biais de sélection.

voir : aléatoire, biais de sélection, échantillon, erreur aléatoire, population-source.

Ecologique (*ecological*)

terme désignant toute étude ou analyse basée, non pas sur une ou plusieurs population(s) sélectionnée(s) individu par individu, en fonction des critères prévus par le protocole, mais sur des données

populationnelles globales (données agrégées), disponibles à l'échelon d'une région ou d'un pays et généralement non collectées dans ce but.

L'approche écologique est extrêmement intéressante car, ne nécessitant pas la mise en place d'un recueil spécifique de données, elle permet d'explorer rapidement un grand nombre d'hypothèses. L'absence d'information sur les caractéristiques des individus et les conditions de leur éventuelle exposition au facteur de risque étudié rend cependant cette approche particulièrement sujette à de nombreux biais et erreurs d'interprétation.

Par exemple, en Nouvelle Zélande, une équipe de chercheurs avait observé, sur des statistiques nationales, une augmentation de la mortalité par asthme proportionnelle à celle du nombre de prescriptions d'un nouvel antiasthmatic. Ceci pouvait correspondre à un risque particulier associé à cet antiasthmatic mais également à une augmentation de l'incidence de l'asthme sévère dans le pays ayant entraîné la prescription de ce médicament.

voir : biais de causalité inversée, données agrégées.

Effet (*effect, reaction*)

modification d'un état antérieur qui peut être raisonnablement attribuée à une exposition, en particulier à un médicament (exemple : effet thérapeutique, effet indésirable).

Si la relation causale avec l'exposition (le médicament) n'est pas établie ou, au moins, fortement suspectée, il convient d'utiliser le terme événement (le terme d'effet préjuge que l'événement a été induit par l'exposition).

voir : événement.

Effet additif

voir : additif.

Effet cohorte (*cohort effect, generation effect*)

différence(s) vis-à-vis de l'état de santé (par exemple, le taux d'incidence d'une maladie) ou du statut d'exposition observée(s) entre deux ou plusieurs groupes d'individus, liée(s) au fait que ces individus ne sont pas nés à la même période (n'appartiennent pas à la même génération).

L'effet cohorte traduit donc l'influence sur la population dont sont issus ces groupes de changements au cours du temps (environnement, niveau de vie, état sanitaire, système de soins, etc.).

Par exemple, le taux d'incidence des valvulopathies cardiaques est plus élevé dans la cohorte des individus nés entre 1940 et 1950 que dans celle des individus nés entre 1960 et 1970 (on sait que la principale cause de valvulopathie est la greffe bactérienne valvulaire au cours d'une infection à streptocoques. Or, le recours aux antibiotiques dans le traitement de l'angine de l'enfant a été beaucoup plus systématique à partir de 1960).

De même, on parle d'effet cohorte pour qualifier le changement du risque de survenue d'un événement au cours du suivi prolongé d'une population non renouvelée.

voir : cohorte, déplétion des sujets à risque, stratification.

Effet de rémanence

voir : biais de rémanence.

Effet de type A

voir : effet indésirable attendu.

Effet de type B

voir : effet indésirable inattendu.

Effet génération

voir : effet cohorte.

Effet indésirable (*adverse drug reaction, adverse effect, untoward effect*)

manifestation nocive, non désirée, survenant chez un patient traité (ou ayant été traité) par un médicament et qui est attribuée à ce dernier.

Le terme indésirable exclut les effets, éventuellement péjoratifs, recherchés dans le cadre d'un traitement, tel un effet antabuse lors d'une cure de désintoxication alcoolique.

En fonction de leur mécanisme de survenue, les effets indésirables peuvent être qualifiés d'attendus ou d'inattendus.

voir : effet indésirable attendu, effet indésirable inattendu, effet secondaire, événement indésirable.

Effet indésirable attendu (*expected adverse drug reaction*)

manifestation nocive, non désirée, attribuée à un médicament, dont la survenue est *a priori* en rapport avec une propriété pharmacologique connue de ce médicament.

Le terme d'attendu signifie que la connaissance de l'ensemble des propriétés pharmacologiques d'un médicament permettrait d'attendre, de prévoir la survenue de ce type d'effet indésirable chez un certain nombre de malades traités.

Exemples : bronchoconstriction sous bêta-bloquant (blocage des récepteurs bêta-2 adrénergiques bronchiques), hémorragie digestive sous anti-inflammatoire non stéroïdien (inhibition de la synthèse des prostaglandines cytoprotectrices).

Admettre que cet effet est l'expression d'une propriété pharmacologique du médicament implique qu'il sera retrouvé chez une proportion non négligeable de malades traités, qu'il est généralement dose-dépendant et peut être reproduit, en totalité ou en partie, chez l'animal. On peut, en ce sens, considérer effet indésirable attendu comme synonyme d'effet secondaire tandis que certains auteurs utilisent le terme d'effet indésirable de type A (*Type A reaction*).

Enfin, par extension et de manière quelque peu abusive, effet attendu est considéré comme synonyme d'effet connu ou décrit (*labelled effect*). Les définitions internationales actuelles définissent ainsi l'effet indésirable attendu comme une manifestation clairement mentionnée dans la dernière version du Résumé des Caractéristiques du Produit (R.C.P.) ou de la brochure investigateur si l'on se situe dans le cadre d'un essai clinique.
voir : effet secondaire, résumé des caractéristiques du produit.

Effet indésirable inattendu (*unexpected adverse drug reaction*)

manifestation nocive, non désirée, attribuée à un médicament mais, *a priori*, sans rapport avec l'une de ses propriétés pharmacologiques connues.

On admet généralement que l'effet indésirable inattendu révèle un ou plusieurs facteur(s) de risque inhérent(s) à certains malades (sensibilisation immuno-allergique antérieure, anomalie du métabolisme, déficit en un acide aminé donné, population particulière de récepteurs, etc.). Selon la distribution de ce (ou de ces) facteur(s) dans la population exposée, l'incidence de l'effet indésirable peut être faible ou très faible. La non-connaissance *a priori* de ces facteurs de risque justifie l'utilisation du mot inattendu même si, secondairement, le mécanisme peut être établi.

L'effet indésirable inattendu est parfois appelé effet indésirable de type B (*Type B reaction*).

Par extension, et de manière quelque peu abusive, les définitions internationales actuelles qualifient d'inattendu un effet indésirable non décrit (*unlabelled effect*) c'est-à-dire non clairement mentionné dans la dernière version du résumé des caractéristiques du produit (R.C.P.) ou de la brochure investigateur si l'on se situe dans le cadre d'un essai clinique.

voir : résumé des caractéristiques du produit.

Effet latéral

traduction littérale et incorrecte du terme anglais *side effect* à laquelle on doit préférer celle d'effet secondaire (voir ce terme).

Effet multiplicatif

voir : synergie.

Effet nocebo

voir : effet placebo.

Effet pharmacodynamique (*pharmacodynamic effect*)

modification, organique ou biologique, quantifiable et reproductible, généralement dose-dépendante, en rapport avec l'administration d'un médicament à un organisme vivant.

La mise en évidence d'un effet pharmacodynamique ne préjuge pas forcément de l'existence d'un effet thérapeutique (voir ce terme).

Effet placebo (*placebo effect*)

modification de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet non explicable par une propriété pharmacologique connue du médicament utilisé mais, *a priori*, en rapport avec le contexte psychologique lié à la prescription, son environnement ou la confiance du malade dans l'efficacité du médicament.

L'effet placebo peut également s'observer avec des stratégies thérapeutiques non médicamenteuses. L'étymologie du mot *placebo* (du latin, je plairai) restreint, en principe, la définition aux effets bénéfiques espérés par le patient. Pour les manifestations indésirables en rapport avec la prise d'un médicament *a priori* dénué d'activité pharmacologique ou de toxicité sur ce plan, on parle plus généralement d'effet *nocebo* (*nocebo effect*).

voir : placebo.

Effet potentialisateur

voir : synergie.

Effet protecteur (*protective effect*)

diminution du risque de survenue d'un événement indésirable en rapport avec l'exposition à un facteur ou la présence d'une caractéristique.

Un effet protecteur se traduit par un risque relatif significativement inférieur à 1 lors d'une comparaison à un groupe de référence.

voir : risque relatif.

Effet secondaire (*side effect*)

manifestation non désirée en rapport avec une propriété pharmacologique d'un médicament.

Il peut s'agir d'une expression particulière de l'effet pharmacologique principal (utilisé en thérapeutique) ou d'une propriété annexe.

Un effet secondaire peut avoir des conséquences nocives ou non mais ce terme est généralement utilisé comme synonyme d'effet indésirable attendu.

voir : effet indésirable attendu.

Effet synergique

voir : synergie.

Effet thérapeutique (*therapeutic effect*)

amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et, *a priori*, explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques.

voir : bénéfice thérapeutique, effet pharmacodynamique.

Effet toxique (*toxic effect, toxic reaction*)

manifestation nocive découlant de l'administration d'une dose toxique, suprathérapeutique, d'un médicament.

Un effet toxique peut découler de l'administration d'une forte dose pendant un temps court ou très court (intoxication ou toxicité aiguë) ou d'administrations répétées aboutissant à une dose cumulée trop forte (toxicité cumulative, toxicité chronique).

Exemples : néphrotoxicité des analgésiques, toxicité des aminosides pour l'oreille interne ou le rein, toxicité neurologique de la vincristine.

Plus généralement, entrent dans ce cadre les manifestations résultant d'une concentration trop forte d'un principe actif ou de l'un de ses métabolites au niveau d'un tissu ou d'un organe cible.

La "marge de manoeuvre" thérapeutique obtenue avec un médicament donné dépend du rapport existant entre la dose estimée toxique et la dose efficace ; ce rapport est parfois appelé index thérapeutique (voir ce terme).

Efficace (*effective*)

qui produit l'effet attendu.

Un médicament est dit efficace s'il est susceptible d'induire un effet thérapeutique.

En français, la distinction entre médicament actif et médicament efficace n'est pas très nette. Actif qualifie plutôt une substance ou un médicament possédant un ou plusieurs effet(s) pharmacodynamique(s) susceptible(s) d'être à l'origine d'un effet thérapeutique (par exemple : principe *actif*, *activité* pharmacologique). Efficace, qualifie un médicament pour lequel la réalité d'au moins un effet thérapeutique a été démontrée au moyen d'études cliniques menées selon une méthode rigoureuse mais dans des conditions aussi proches que possible des conditions réelles d'utilisation de ce médicament.

La langue anglaise distingue l'*efficacy* qui se rapporte à l'efficacité d'un médicament dans des conditions standardisées ou expérimentales (par exemple dans le cadre d'un essai clinique) et l'*effectiveness* qui est son efficacité dans les conditions réelles de prescription et d'utilisation. *Efficacy* pourrait ainsi se traduire par activité et *effectiveness* par efficacité.

Efficiency (en français, efficience) qualifie le rendement c'est-à-dire l'efficacité (au sens *effectiveness*) rapportée au coût et au temps nécessaires à la mise en oeuvre de la stratégie. Un traitement sera plus efficace qu'un autre s'il permet d'obtenir le même bénéfice thérapeutique avec une durée et/ou un coût moindre(s).

voir : actif, étude coût-efficacité.

Efficacité

voir : efficace.

Efficience

voir : efficace.

Efficace

voir : efficace.

Epidémiologie (*epidemiology*)

"étude des rapports existants entre les maladies ou tout autre phénomène biologique et divers facteurs (mode de vie, milieu ambiant ou social, particularités individuelles) susceptibles d'exercer une influence sur leur fréquence, leur distribution, leur évolution" (dictionnaire Robert).

On distingue d'une manière quelque peu arbitraire :

- l'épidémiologie descriptive (*descriptive epidemiology*) qui a pour objectif de décrire une population (par exemple, son état de santé ou ses caractéristiques),

- l'épidémiologie analytique (*analytic epidemiology*) qui a pour objectif d'étudier les associations (causales ou non) pouvant exister au sein d'une population entre la survenue d'un événement et une caractéristique (par exemple, l'exposition à un facteur de risque).

voir : étude épidémiologique, pharmaco-épidémiologie.

Equivalence (*equivalence*)

état de ce qui peut être considéré comme identique ou ne différer, au plus, que d'une grandeur négligeable.

On qualifiera ainsi d'équivalentes deux stratégies thérapeutiques si leurs mises en oeuvre induisent, qualitativement et quantitativement, les mêmes effets ; l'équivalence peut aussi bien concerner les effets thérapeutiques que les effets indésirables. On utilise le terme de bio-équivalence (*bioequivalence*) pour désigner le fait que deux médicaments induisent dans l'organisme les mêmes concentrations plasmatiques en principe actif au cours d'une période recouvrant les phases d'absorption et d'élimination, ce qui permet d'attendre, qualitativement et quantitativement, des effets biologiques, pharmacologiques et thérapeutiques identiques.

voir : étude d'équivalence.

Erreur aléatoire (*random error*)

déviations de la valeur d'un paramètre estimée à partir d'une mesure faite dans un échantillon par rapport à sa valeur réelle. A la différence du biais, cette déviation ne va pas systématiquement dans un sens donné mais revêt un caractère aléatoire.

Ainsi, la mesure d'un paramètre dans un échantillon prélevé de manière aléatoire peut prendre un certain nombre de valeurs par rapport à la valeur réelle qui serait mesurée dans l'ensemble de la population-source. Cet ensemble de valeurs possibles qui reflète la fluctuation d'échantillonnage peut être prédit par une loi de

probabilité adéquate (selon les cas, loi binomiale, approximation de Poisson, approximation normale) et constitue l'intervalle de pari ou de fluctuation (*prediction interval*) de la mesure de ce paramètre.

Si le risque d'agranulocytose associé à un traitement par un médicament est de 2 pour 1 000 pour les 6 premiers mois de traitement, un suivi de 6 mois de 2 000 malades traités permet d'attendre la survenue de 4 cas. Un calcul par la loi de Poisson montre que le nombre de cas qui sera observé dans cet échantillon a 95 chances sur 100 d'être compris entre 1 et 10 (intervalle de pari bilatéral à 95 %).

La construction d'un intervalle de confiance autour de la valeur mesurée dans un échantillon minimise le risque de conclusion erronée quant à la valeur réelle du paramètre.

voir : aléatoire, approximation de Poisson, approximation normale, biais, intervalle de confiance, intervalle de pari, loi binomiale, population-source.

Erreur de première espèce

voir : risque de première espèce.

Erreur de deuxième espèce

voir : risque de deuxième espèce.

Erreur de signe

voir : risque de troisième espèce.

Erreur de troisième espèce

voir : risque de troisième espèce.

Erreur de type I

voir : risque de première espèce.

Erreur de type II

voir : risque de deuxième espèce.

Erreur systématique

voir : biais.

Essai (trial)

recherche à caractère expérimental dont la stratégie est définie *a priori* et imposée par un protocole.

voir : recherche.

Essai, étude en Phase IV (Phase IV trial, Phase IV study)

"essais réalisés après la mise sur le marché d'un médicament ; il faut toutefois signaler que certaines divergences demeurent concernant la définition de cette phase. Les essais en Phase IV sont réalisés sur la base des informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (annexe I de l'Autorisation de Mise sur le Marché). Ils ont, par exemple, un objectif de pharmacovigilance ou d'évaluation de l'intérêt thérapeutique ou de stratégies thérapeutiques. Tout en tenant compte des circonstances, les essais de la Phase IV doivent être réalisés avec la même rigueur méthodologique que les essais cliniques effectués avant la mise sur le marché et comprendre au minimum un protocole... Des essais cliniques effectués après la mise sur le marché en vue d'étudier de nouvelles indications, de nouveaux modes d'administration ou de nouvelles associations sont à considérer comme des essais pour un nouveau médicament" (1).

Réglementairement, les essais cliniques qui précèdent l'A.M.M. sont divisés en trois phases : la phase I, II et III. En ce sens, tout essai réalisé après l'obtention de l'A.M.M. dont l'objectif est d'obtenir une extension de celle-ci (nouvelle indication, nouvelle posologie, etc.) est un essai de phase II ou III. Pour les recherches

réalisées dans le but de mieux connaître le médicament, dans ses indications accordées, le terme de phase IV ne désignant que la période (le post-A.M.M.) où se situe la recherche et ne présupposant rien de sa méthodologie ni de ses objectifs, on devrait utiliser le terme post-A.M.M.

Essai, étude péri-A.M.M. (*peri-approval trial, peri-approval study*)

essai, étude clinique mené(e) postérieurement aux essais cliniques de Phase III d'un médicament, soit immédiatement avant, soit immédiatement après l'obtention de l'A.M.M.

Ces essais et études ont pour but de compléter ceux de Phase III sur un point particulier concernant généralement la tolérance. Il s'agit, dans la quasi-totalité des cas, d'études de cohortes.

Essai clinique (*clinical trial*)

"tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, mené sur des volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi" (1).

En France, le terme d'essai clinique, contrairement à celui d'étude, désigne plutôt une recherche à caractère expérimental entrant, du fait de son protocole contraignant, dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat.

voir : clinique, contrainte, expérimental, loi Huriet-Sérusclat.

Essai clinique de Phase I (*Phase I clinical trial*)

premier essai d'un nouveau principe actif chez l'homme.

Ce type d'essai est généralement mené sur des volontaires sains, et a pour objectif d'évaluer la tolérance en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique clinique.

voir : volontaire.

Essai clinique de Phase II (Phase II clinical trial)

"essai thérapeutique pilote dont l'objectif est de mettre en évidence l'activité et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme du principe actif chez des patients souffrant d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif est supposé traiter. Ce type d'essai est effectué chez un nombre limité de personnes et souvent, à la fin de cette phase, selon un protocole comparatif (par exemple : contre placebo).

La Phase II vise également à déterminer les doses et posologies appropriées et, si possible, à faire apparaître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais thérapeutiques sur un plus grand nombre de patients" (1).

On distingue parfois les essais en Phase II_A qui ont pour objectifs la caractérisation des effets pharmacodynamiques du médicament et l'étude de la tolérance et les essais en Phase II_B centrés sur la recherche de l'activité thérapeutique en fonction de la dose.

Essai clinique de Phase III (Phase III clinical trial)

"essai mené sur des groupes de patients plus importants qu'en Phase I ou II et, si possible, diversifiés afin de déterminer le rapport sécurité d'emploi/efficacité à court et long terme et d'évaluer la valeur thérapeutique globale et relative d'une ou plusieurs formes du principe actif.

Ces essais doivent permettre d'étudier le type et le profil des effets indésirables les plus fréquents, ainsi que les interactions médicamenteuses ayant une importance clinique et l'influence sur les résultats de facteurs tels que l'âge.

Le protocole fera, de préférence, appel au double insu avec tirage au sort bien que d'autres types d'essais puissent être acceptables, notamment pour l'étude de la sécurité d'emploi à long terme. De façon générale, les conditions lors des essais de Phase III doivent

être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation" (1).

Essai clinique simplifié (*simplified clinical trial, S.C.T.*)

plan expérimental, conservant l'attribution par le hasard des traitements comparés, mais allégé au niveau des critères de sélection des sujets, des procédures de surveillance et du contrôle des données enregistrées de manière à en simplifier la mise en oeuvre, à en réduire le coût, à inclure éventuellement un nombre plus important de sujets et à se rapprocher des conditions de soin usuelles.

Les essais cliniques simplifiés ne sauraient remplacer les essais cliniques exigés pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché et sont généralement mis en place après l'obtention de l'A.M.M.

Certains types d'essais simplifiés se rapprochent de la définition de l'essai pragmatique. Dans tous les cas, il s'agit d'études prospectives basées sur l'observation d'une (ou plusieurs) cohorte(s).

voir : cohorte, essai pragmatique, prospectif.

Essai comparatif (*controlled trial*)

étude clinique de type prospectif dans laquelle un médicament ou une stratégie thérapeutique est comparé(e) à une référence (*control*).

L'objectif de la comparaison peut être l'efficacité thérapeutique, la tolérance ou tout autre critère (paramètres pharmacocinétiques, coût, qualité de vie, etc.).

La référence utilisée peut être une substance inactive (*placebo*) ou une stratégie reconnue efficace, médicamenteuse ou non.

La méthode peut reposer sur la stratégie des groupes parallèles, sur celle des sujets propre-témoins (essai croisé) avec, dans les deux cas, la possibilité de faire appel ou non au tirage au sort pour

l'attribution des traitements. De même, la nature de ceux-ci peut être inconnue du malade (essai en simple insu), du malade et de l'investigateur (essai en double insu) ou du malade, de l'investigateur et de la personne chargée de l'analyse statistique (essai en triple insu).

On utilise souvent à tort le terme d'essai contrôlé pour désigner un essai comparatif.

voir : essai, groupes parallèles, insu, placebo, sujet propre-témoin, témoin.

Essai contrôlé

traduction impropre et littérale du terme anglais *controlled trial* qui désigne un essai clinique comparatif.

voir : contrôle, essai comparatif.

Essai croisé, étude croisée (*crossover trial, crossover study*)

étude comparative dans laquelle la référence n'est pas recherchée dans un groupe de comparaison extérieur mais dans le fait que le statut d'exposition d'un groupe de sujets change au cours du temps ; chaque sujet, successivement exposé puis non exposé (ou l'inverse), devient ainsi son propre témoin.

Le changement de statut peut être imposé par le protocole (essai croisé) ou observé sans intervention (étude croisée observationnelle).

Dans un essai clinique de type croisé, l'état des sujets est comparé sous deux séquences de traitement A et B, éventuellement répétées et parfois séparées par une période sans traitement pour minimiser leur influence réciproque (*wash out period*). Il est préférable que l'ordre des séquences soit attribué par le hasard pour minimiser le risque de biais d'interprétation liés à l'évolution naturelle des phénomènes étudiés (amélioration ou aggravation spontanée de la maladie, influence des saisons ou du climat, etc.).

Les études croisées sont également largement utilisées en pharmaco-épidémiologie. Elles se divisent en deux types d'approches :

- celles qui considèrent l'ensemble d'une population exposée en comparant le nombre de cas survenus au cours de l'exposition au nombre de cas survenus au cours d'une période de suivi identique, avant ou après l'exposition. C'est, par exemple, le principe des études dites "*on-off*" ou du *Prescription Event Monitoring* (P.E.M.) au Royaume-Uni,
- celles qui ne considèrent que les sujets de la population ayant présenté l'événement étudié (étude cas-propre-témoin).

Qu'il s'agisse d'essais ou d'études croisées, l'avantage de l'approche propre-témoin est non seulement l'économie d'un véritable groupe de comparaison mais également un appariement théoriquement absolu puisque les sujets comparés sont, par définition, identiques. Ce dernier avantage est souvent amoindri par l'influence de tendances temporelles et de co-facteurs, souvent difficiles à prendre en compte, qui peuvent modifier, parfois fortement, la probabilité de présenter l'événement étudié au cours du temps.

voir : cas-propre-témoin.

Essai de Phase IV

voir : essai, étude en Phase IV.

Essai explicatif

essai comparatif de type expérimental.

L'essai explicatif compare, dans des conditions standardisées, deux ou plusieurs groupes constitués par tirage au sort et qui sont donc censés ne différer que par le facteur dont on veut étudier l'influence.

L'essai explicatif constitue une référence incontournable pour toute analyse étiologique. Il est utilisé tant en pharmacologie clinique

(essais comparatifs avec tirage au sort) qu'en épidémiologie analytique.

voir : épidémiologie, essai clinique de phase III, essai comparatif, étude analytique.

Essai libre

synonyme d'essai ouvert désignant un essai non comparatif (voir ci-dessous).

Essai non comparatif, étude non comparative (*non comparative trial, non comparative study*)

recherche dans laquelle la valeur d'une mesure n'est comparée ni à une mesure faite dans un autre échantillon, ni à une valeur de référence, connue ou fixée à l'avance.

La stratégie non comparative est fréquemment utilisée en épidémiologie descriptive, par exemple pour mesurer, au moyen d'une étude longitudinale, la fréquence d'un phénomène, le décrire ou en étudier l'évolution.

Le terme d'essai ouvert ou d'étude ouverte (*open trial, open study*) a la même signification mais peut prêter à confusion en laissant croire que la population de l'échantillon change au cours de la période d'étude (le terme de population ouverte est souvent utilisé en épidémiologie comme synonyme de population dynamique).

voir : dynamique, essai comparatif, essai croisé, étude descriptive, étude longitudinale.

Essai ouvert, étude ouverte

désigne une stratégie d'étude non comparative (voir ci-dessus).

Essai pragmatique (*pragmatic trial*)

essai ayant pour objectif d'évaluer, sur des critères pragmatiques, choisis *a priori* par consensus, l'intérêt thérapeutique global d'un traitement par comparaison avec une stratégie déjà existante.

La démarche de l'essai pragmatique diffère donc, dans son principe et ses objectifs, de celle de l'essai clinique explicatif qui vise à démontrer l'efficacité intrinsèque et/ou la tolérance d'un traitement dans des conditions standardisées. Idéalement, l'essai pragmatique intervient, postérieurement aux essais de phase III, quand le traitement, les stratégies que l'on veut comparer sont déjà à la disposition du corps médical depuis un certain temps et bien connues de celui-ci.

L'attribution des traitements à comparer fait appel, comme pour l'essai explicatif, au tirage au sort, mais le traitement attribué est connu du malade et du médecin ce qui permet de mieux prendre en compte la réalité et la globalité de la relation de soin. Il est ainsi possible d'orienter le prescripteur, de l'aider à prendre une décision thérapeutique en pleine connaissance du contexte de la prescription. L'absence d'insu peut, en revanche, constituer une limite si l'évaluation du critère de jugement peut être affectée par la subjectivité.

La démarche pragmatique ayant pour but d'éviter le doute scientifique, l'absence de conclusion, on adopte en fin d'essai la stratégie ayant donné les meilleurs résultats (bilan avantages/inconvénients), sans test statistique ni possibilité de non décision (ce qui, à l'extrême, revient à accepter un risque de deuxième espèce de 0 % et un risque de première espèce de 100 %). En revanche, la minimisation du risque de troisième espèce (risque gamma) qui consisterait à adopter la moins bonne des deux options impose le calcul et le recrutement d'un nombre suffisant de sujets.

voir : essai clinique de phase III, essai clinique simplifié, risque de deuxième espèce, risque de troisième espèce.

Essai thérapeutique (*therapeutic trial*)

essai comparatif ayant pour but d'évaluer l'intérêt (efficacité, tolérance, confort d'utilisation) d'une stratégie thérapeutique, en particulier médicamenteuse. Dans ce dernier cas, ce terme est pratiquement synonyme d'essai clinique de Phase III (voir ce terme).

Estimation (*estimation*)

démarche consistant à déterminer, de la façon la plus exacte et précise possible, la valeur inconnue d'un paramètre dans une population à partir d'une mesure faite dans un échantillon prélevé dans cette population.

Estimation (*estimate*) désigne également le résultat de cette démarche.

L'estimation est, par définition, une démarche inférentielle.

voir : échantillon, inférence, intervalle de confiance.

Etude (*study*)

terme général pouvant désigner des évaluations de natures très différentes (exemples : étude animale, étude clinique, étude épidémiologique).

En pharmaco-épidémiologie, l'usage tend de plus en plus à désigner par études, des évaluations de type observationnel plutôt que des plans expérimentaux de type essai clinique.

Etude ad hoc (*ad hoc study*)

étude spécifiquement conçue en fonction d'un objectif précis, généralement pour répondre à une question unique.

Les études *ad hoc* s'opposent en cela aux études à objectifs multiples (*multipurpose studies*) qui tentent de répondre à plusieurs questions, parfois fort différentes ou aux re-analyses de données antérieurement collectées dans un autre but.

voir : étude exploratoire, pêche à la ligne.

Etude analytique, étude étiologique (*analytic study, etiologic study*)

étude épidémiologique ayant pour but de déterminer le rôle, éventuellement causal, d'un ou plusieurs facteur(s) dans l'étiologie d'une maladie ou la survenue d'un événement.

L'analyse étiologique repose en général sur une étude comparative (cohorte ou cas-témoins) et, idéalement, sur une étude prospective de type expérimental avec attribution de l'exposition par le hasard.

voir : cas-témoins, cohorte.

Etude cas-cohorte

voir : cas-cohorte.

Etude cas-population

voir : cas-population.

Etude cas-propre-témoin

voir : cas-propre-témoin.

Etude cas-témoins

voir : cas-témoins.

Etude cas-témoins intra-cohorte

voir : cas-témoins intra-cohorte.

Etude coût-bénéfice (*cost-benefit study*)

étude ayant pour but de mettre en rapport les coûts et les conséquences d'une stratégie, exprimés en termes monétaires.

Par exemple, on peut rapporter le coût d'une campagne de vaccination à celui de la prise en charge des cas de la maladie qui seront ou ont été évités par cette campagne.

voir : étude coût-efficacité, pharmaco-économie.

Etude coût-efficacité (*cost-effectiveness study*)

étude ayant pour but de relier le coût d'une stratégie à un ou plusieurs indicateur(s) exprimé(s) en termes physiques et non monétaires.

Une telle étude aboutit à exprimer le coût de la stratégie par unité de résultat (exemples : coût par année de vie sauvée, coût par complication évitée, etc.).

On peut considérer le terme coût-efficacité comme synonyme d'efficience.

voir : efficace, étude coût-bénéfice, pharmaco-économie.

Etude coût-utilité (*cost-utility study*)

étude ayant pour but de relier le coût d'une stratégie à un ou plusieurs indicateur(s) d'efficacité tenant compte à la fois de ses effets quantitatifs (exemple : amélioration de la durée de vie) et de ses effets qualitatifs (exemple : amélioration de la qualité de vie).

Etude croisée

voir : essai croisé.

Etude de cohorte (*cohort study, prospective study, follow-up study*)

étude épidémiologique menée à partir du suivi d'une ou plusieurs cohorte(s).

Le suivi d'une seule cohorte a généralement pour objectif de décrire ou quantifier un phénomène (étude descriptive) ; l'analyse comparative de deux ou plusieurs cohortes, celui d'expliquer le mécanisme de survenue d'un événement, de lui attribuer une cause (étude analytique ou étiologique).

voir : cohorte, épidémiologie, étude analytique, étude descriptive.

Etude de consommation, étude d'utilisation (*drug utilization study*)

étude visant à décrire, quantitativement et qualitativement, la population des utilisateurs d'un médicament (ou d'une classe de médicaments) donné(e) et/ou les conditions (indications, posologie, durée, traitements antérieurs ou associés, observance, etc.) dans lesquelles ce médicament est utilisé.

L'étude du profil de consommation d'un médicament (*drug utilization pattern*) n'est pertinente que dans le cadre d'une étude observationnelle ne modifiant pas la réalité de cette utilisation.

voir : étude de prescription, étude observationnelle.

Etude de Phase I

voir : essai clinique de Phase I.

Etude de Phase II

voir : essai clinique de Phase II.

Etude de Phase III

voir : essai clinique de Phase III.

Etude de Phase IV

voir : essai, étude en Phase IV.

Etude de prescription (*drug prescription study*)

étude visant à décrire, quantitativement et qualitativement, la population des médecins prescripteurs d'un médicament (ou d'une classe de médicaments) donné(e) et/ou la fréquence, les motifs et les conditions (posologie, durée, recommandations, surveillance, etc.) de cette prescription.

Comme pour les études de consommation, une telle étude n'est pertinente que si elle est réellement observationnelle et ne risque pas de modifier le comportement de prescription.

voir : étude de consommation, étude observationnelle.

Etude de prévalence

voir : étude transversale.

Etude d'équivalence (*equivalence study*)

étude visant à démontrer l'absence de différence entre deux grandeurs ou deux stratégies à partir de mesures faites sur un ou plusieurs échantillon(s).

Tester l'équivalence de deux paramètres X_1 et X_2 consiste d'abord à définir une différence Δ en deçà de laquelle on considérera X_1 et X_2 équivalents. A partir des mesures x_1 et x_2 faites dans deux échantillons, on testera l'hypothèse nulle H_0 que X_1 et X_2 diffèrent d'au moins Δ . En cas de rejet de H_0 , on conclura, au risque d'erreur de première espèce choisi, que X_1 et X_2 sont équivalents, c'est-à-dire égaux ou différant au plus d'une valeur Δ .

La démarche du test d'équivalence est donc l'inverse de celle des tests visant à mettre en évidence une différence dans laquelle on teste une hypothèse nulle d'égalité, le rejet de cette hypothèse faisant conclure, au risque d'erreur choisi, à l'existence d'une différence.

Dans les deux cas, le test statistique utilisé peut être de type uni- ou bilatéral.

voir : équivalence, hypothèse alternative, hypothèse nulle, risque de première espèce.

Etude descriptive (*descriptive study*)

étude épidémiologique ayant pour but d'identifier un phénomène, de le décrire, d'en mesurer la fréquence, d'étudier son évolution, sa distribution dans différents sous-groupes d'une population mais non d'en déterminer la cause ou les déterminants.

Bien que la distinction entre étude descriptive et étude analytique (étiologique) soit quelque peu artificielle, les études descriptives font généralement appel à une approche de type prospectif (étude de cohorte), sans groupe de comparaison.

voir : causalité, déterminant, étude analytique, prospectif.

Etude d'implantation

voir : étude promotionnelle.

Etude d'utilisation

voir : étude de consommation.

Etude écologique

voir : écologique.

Etude en Phase IV

voir : essai, étude en Phase IV.

Etude épidémiologique (*epidemiologic study, epidemiological study*)

étude ayant pour objectif de décrire les caractéristiques ou l'état de santé d'une population (étude descriptive) ou d'étudier au sein de cette population les associations (causales ou non) pouvant exister entre une caractéristique (par exemple, l'exposition à un facteur de risque) et la survenue d'un événement.

Selon le sens de l'analyse temporelle (*directionality*) on distingue trois grands types d'études épidémiologiques :

- les études prospectives ou de cohorte dans lesquelles une population est suivie après le début de son exposition à un facteur de risque de manière à étudier dans quelle mesure celle-ci est susceptible de modifier la probabilité de survenue d'un événement (l'inférence causale se faisant de l'exposition vers l'événement),

- les études rétrospectives (par exemple, les études cas-témoins) dans lesquelles on recherche l'exposition au facteur de risque dans les antécédents de sujets ayant présenté un événement (l'inférence causale se faisant de l'événement vers l'exposition),
- les études transversales qui analysent l'état de santé ou les caractéristiques d'une population à un instant donné, sans suivi vers le futur ni analyse du passé.

voir : Annexe 1.

Etude exploratoire (*exploratory study*)

étude dans laquelle l'objet de la recherche n'est pas, au préalable, défini avec précision.

Le terme d'étude exploratoire peut qualifier des recherches parfaitement justifiées au plan scientifique, par exemple quand on ne sait rien des effets que peut engendrer un nouveau médicament ou quand l'étude a justement pour objectif de savoir s'il conviendrait, ou non, de mettre en place une étude spécifique ou d'en affiner le protocole (étude de faisabilité, *feasibility study*).

voir : étude *ad hoc*, pêche à la ligne.

Etude exposé/non-exposé (*exposed/not-exposed study*)

plan d'étude prospective à visée analytique (étiologique) basé sur le suivi et la comparaison de deux populations dont l'une est exposée au facteur dont on veut étudier l'influence sur la survenue d'un événement et l'autre non.

Si l'exposition est déterminée par le hasard, l'étude exposé/non-exposé se superpose à un essai clinique comparatif de type explicatif ou expérimental. Dans le cadre épidémiologique observationnel, l'étude exposé/non-exposé est équivalente à une étude de cohortes avec groupe de référence.

voir : cohorte, étude analytique, étude observationnelle, expérimental.

Etude longitudinale (*longitudinal study*)

terme à la signification quelque peu ambiguë visant à définir toute étude basée sur le suivi d'un ou plusieurs groupe(s) de sujets.

Etude longitudinale peut être considérée comme un synonyme d'étude prospective et, pour certains auteurs, d'étude de cohorte. La pratique réserve cependant plutôt le terme longitudinal aux études descriptives basées sur l'observation d'une seule cohorte.

Enfin, pour d'autres auteurs, longitudinal qualifie toute étude (de type prospectif ou rétrospectif) dans laquelle, contrairement aux études transversales, on étudie un phénomène (ou on recherche une éventuelle association entre exposition et maladie) sur une période de temps suffisamment prolongée (que ce soit après le début d'une exposition ou avant la survenue d'un événement).

voir : cohorte, étude descriptive, étude transversale, prospectif.

Etude observationnelle (*observational study, non-experimental study*)

approche dans laquelle le chercheur ne fait qu'observer une population, un phénomène, sans intervenir en quoi que ce soit sur le cours naturel des choses.

En ce sens, observationnel est équivalent au terme de non interventionnel utilisé par certains auteurs. En pharmacologie clinique, pharmacovigilance ou pharmaco-épidémiologie, une étude peut être qualifiée d'observationnelle si l'on peut affirmer que tout (attribution et durée du traitement, mode de surveillance, risque encouru, etc.) se serait passé de la même façon s'il n'y avait pas eu d'étude. L'intérêt majeur des études observationnelles est qu'elles partent de la réalité du terrain pour la décrire de la manière la plus fidèle possible. En contrepartie, l'absence de plan expérimental augmente la possibilité de biais, notamment de confusion, et rend donc plus difficile une analyse de causalité.

voir : expérimental, interventionnel, relation normale de soin.

Etude pêche à la ligne

voir : pêche à la ligne.

Etude promotionnelle (*seeding study*)

étude pharmaco-épidémiologique présentée comme étant menée dans un but scientifique alors que pour son promoteur, l'objectif principal, si ce n'est unique, est l'accroissement du nombre des prescriptions ou de la part de marché du médicament concerné.

Le qualificatif de promotionnel vise principalement les études menées avec des médicaments mis (ou sur le point d'être mis) sur le marché et entrent donc dans le cadre de la phase IV (d'où le caractère péjoratif parfois attribué, à tort, aux études en phase IV).

Dans les études promotionnelles ou d'implantation, le recrutement, moyennant honoraires, d'un certain nombre de médecins investigateurs est censé induire un réflexe, plus ou moins durable, de prescription préférentielle. Hormis certains cas caricaturaux, il n'est pas toujours facile de faire la part entre les possibles retombées positives en termes de parts de marché d'une étude scientifique et un objectif promotionnel caractérisé.

voir : phase IV.

Etude prospective (*prospective study*)

toute étude épidémiologique dans laquelle les sujets sont observés (suivis) après leur inclusion de manière à étudier l'éventuelle apparition d'un phénomène.

Etude prospective est donc synonyme d'étude de cohorte et peut, comme cette dernière, reposer sur l'analyse descriptive d'un seul échantillon ou sur une analyse étiologique comparant deux ou plusieurs échantillons.

voir : cohorte, prospectif.

Etude rétrospective (*retrospective study*)

étude épidémiologique consistant à rechercher la cause ou les déterminants éventuels d'un événement (maladie, symptôme, etc.) dans le passé de sujets l'ayant présenté.

Ce type d'étude peut être comparatif (étude cas-témoins) ou non comparatif. Il est, de ce fait, abusif de rendre synonymes, comme le font certains auteurs, étude rétrospective et étude cas-témoins. De même, il est résolument impropre de parler d'étude rétrospective pour qualifier toute étude menée à partir de données déjà enregistrées. En effet, le terme de rétrospectif désigne la direction temporelle de l'analyse (qui part de l'événement constaté pour rechercher une éventuelle exposition antérieure à un facteur de risque donné) et non le fait que l'événement étudié se soit déjà produit.

voir : cas-témoins, rétrospectif.

Etude transversale (*cross-sectional study, prevalence study*)

étude mesurant la prévalence d'une variable (exposition, événement, maladie, etc.) dans une population à un instant donné (synonyme : étude de prévalence).

En pharmaco-épidémiologie, les études transversales peuvent être, par exemple, utilisées pour mesurer :

- la prévalence d'une maladie ou d'un événement dans une population,
- la prévalence d'une exposition comme la consommation d'un médicament.

Exemple : une étude a consisté à interroger, un jour donné, 2 400 personnes choisies au hasard sur les listes électorales de la région parisienne ; 32 d'entre elles consommaient un médicament donné. La prévalence d'utilisation de ce médicament est, dans cette région et ce jour-là, de 1,3 %.

Dans une étude transversale, il n'y a, par définition, ni suivi, ni exploration du passé. Il est cependant possible d'étudier l'éventuelle association d'un événement à une caractéristique (par exemple une exposition) ; l'absence de données chronologiques sur la relation exposition/événement expose cependant à des erreurs d'interprétation comme le biais de causalité inversée (*reverse causality bias* ou *cart versus horse bias*).

Par exemple, lors de l'étude transversale d'une population, on retrouve une consommation plus forte d'aspirine chez les sujets hypertendus par rapport aux sujets normotendus. La différence étant, après ajustement sur le sexe et l'âge, statistiquement significative, le chercheur en conclut que la consommation d'aspirine est un facteur de risque d'hypertension artérielle. En fait, la consommation d'aspirine chez les hypertendus pourrait, au contraire, être en partie expliquée par les céphalées induites par l'hypertension artérielle. Une approche basée sur l'analyse de la séquence chronologique exposition/événement aurait évité cette erreur d'interprétation.

voir : biais de causalité inversée, étude épidémiologique, prévalence, taux de prévalence.

Evaluation (*evaluation, assessment*)

démarche consistant à apprécier, en fonction de critères pertinents et généralement définis à l'avance, la valeur d'un paramètre, d'une stratégie en considérant l'ensemble des données disponibles.

Ainsi, la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché de l'Agence du médicament évalue le rapport bénéfice/risque des nouveaux médicaments sur la base de l'ensemble des études pré-cliniques et cliniques et selon une démarche standardisée.

Evaluation désigne également le résultat de cette appréciation.

Événement (*event*)

tout phénomène que l'on peut être amené à observer ou à rechercher chez un sujet ou dans une population.

En pharmacovigilance, événement désigne une manifestation, désirable ou non, sans préjuger du fait qu'elle soit, ou non, en rapport avec la prise d'un médicament.

Ce terme est également à utiliser chaque fois que l'on compare, par rapport à un nombre de cas survenus, deux populations dont l'une n'est pas exposée : il serait incorrect de parler d'effet dans une population non exposée à un facteur de risque.

voir : effet, événement indésirable.

Événement indésirable (*adverse event*)

manifestation nocive et non recherchée survenant chez un sujet, exposé ou non, à un facteur de risque donné.

Événement indésirable, contrairement à effet indésirable, ne préjuge pas d'un lien causal avec une exposition, notamment à un médicament.

voir : effet indésirable.

Évitabilité (*preventability*)

terme imposé par l'usage, désignant le caractère évitable de certains effets indésirables en rapport avec une stratégie thérapeutique, généralement un traitement médicamenteux.

Un effet indésirable est dit évitable si l'on peut considérer qu'il ne serait pas survenu dans le cadre d'une attitude thérapeutique conforme aux recommandations les plus communément admises (décision de traiter ou non, choix du traitement, de sa dose, de sa durée, etc.).

L'étude de l'évitabilité vise à identifier, à dénombrer et à décrire les effets indésirables pouvant être prévenus, à proposer des actions

pour assurer cette prévention de manière à diminuer le risque associé aux traitements.

voir : alea thérapeutique, effet indésirable.

Excès de risque

voir : différence de risque.

Expérimental (*experimental*)

désigne une stratégie (plan expérimental) dans laquelle le chercheur modifie délibérément le cours naturel des événements pour les besoins de la recherche.

Le plan expérimental classique consiste à constituer artificiellement (par exemple, par distribution de l'exposition par le hasard) deux groupes parfaitement semblables vis-à-vis de toutes les variables pouvant influencer sur la mesure projetée et ne différant que par l'exposition au facteur dont on veut étudier l'influence. Dans ces conditions, toute différence statistiquement significative (c'est-à-dire non explicable par la fluctuation d'échantillonnage) objectivée entre les deux groupes peut, en toute rigueur, être attribuée au facteur étudié.

En recherche clinique, les déviations imposées de la relation thérapeutique médecin/malade, formalisées *a priori* par un protocole plus ou moins contraignant, font généralement entrer le plan expérimental dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat.

L'essai clinique de Phase III, comparatif avec tirage au sort, correspond à un plan expérimental typique.

voir : essai clinique de Phase III, étude observationnelle, interventionnel, loi Huriet-Sérusclat, relation normale de soin, tirage au sort.

Expérimentation (*experiment, experimentation*)

recherche à caractère expérimental.

Le terme expérimentation peut également désigner, de manière plus restrictive, une intervention directe sur le corps humain (par exemple, l'essai d'une nouvelle technique chirurgicale) ; c'est le sens que lui a conféré le texte du 23 janvier 1990 portant modification de la loi du 20 décembre 1988 (2) dite loi Huriet-Sérusclat.

voir : loi Huriet-Sérusclat, recherche.

Exposé (*exposed*)

le terme d'exposé désigne un sujet ou une population présentant une caractéristique précisément définie susceptible d'augmenter la probabilité de survenue d'un événement ou d'une maladie.

Il peut, par exemple, s'agir de la mise en contact, actuelle ou passée, avec un agent pathogène (virus, rayonnement, etc.).

En pharmaco-épidémiologie, le terme d'exposé désigne un patient traité (ou ayant été traité) par un ou plusieurs médicament(s) dans des conditions (dose, durée, etc.) le mettant à risque vis-à-vis de la survenue d'un effet indésirable donné. Ce terme s'applique également à des administrations indirectes (exposition *in utero*, administration d'un médicament à un nourrisson *via* l'allaitement maternel, etc.).

En pharmaco-épidémiologie, la période à risque n'est pas forcément superposable à la période de traitement : pour un effet de survenue très retardée (par exemple, un cancer), des sujets seront considérés à risque, donc exposés, alors qu'ils ont été traités il y a plusieurs années.

Par ailleurs, tout sujet traité n'est pas forcément à risque de présenter l'effet considéré : si celui-ci ne peut apparaître qu'après un traitement d'au moins trois mois, les sujets traités une semaine ne sont pas à risque et doivent être considérés comme non-exposés bien que traités.

voir : exposition, taux d'incidence, traité.

Exposition (*exposure*)

mise en contact d'un sujet ou d'une population avec un facteur susceptible d'augmenter la probabilité de survenue d'un événement ou d'une maladie.

Une exposition peut concerner un agent infectieux (virus, bactérie, etc.), physique (radiations ionisantes, champ électrique, etc.) ou chimique (vitamine, médicament, pesticide, etc.). Pour certains auteurs, la définition inclut également des caractéristiques individuelles telles que l'âge, la race, un phénotype donné, etc.

En pharmaco-épidémiologie, l'exposition est généralement représentée par la prise d'un médicament dans des conditions (dose, durée, etc.) permettant d'attendre la survenue d'un effet thérapeutique ou indésirable.

voir : exposé.

Extension d'A.M.M.

voir : autorisation de mise sur le marché, essai en Phase IV.

Facteur de confusion

voir : biais de confusion.

Facteur de risque (*risk factor*)

caractéristique associée à une augmentation de la probabilité de survenue d'un événement ou d'une maladie.

Cette caractéristique peut être inhérente à l'individu (âge, sexe, particularité génétique...), liée à une maladie, à un facteur environnemental, à l'alimentation, à la prise d'un médicament, etc.

L'expression facteur de risque ne préjuge pas de l'existence d'une relation causale entre le facteur et l'événement ou la maladie.

Un facteur de risque ne peut être valablement identifié que par une étude comparative (sur-représentation de la caractéristique chez les sujets présentant l'événement par rapport à ceux ne le présentant pas).

voir : association, causalité, déterminant, interaction.

Facteur favorisant

caractéristique susceptible d'augmenter la probabilité de survenue d'un effet indésirable.

Ce terme est surtout utilisé en pharmacovigilance. En épidémiologie, on préfère généralement utiliser les termes de facteur de risque et de modificateur.

voir : facteur de risque, interaction.

Facteur intermédiaire (*intermediate factor, intermediate variable*)

facteur ne constituant pas une cause en lui-même mais représentant

une étape indispensable de la chaîne physiopathologique exposition —> effet.

Par exemple, certains médicaments peuvent entraîner une atteinte hépatique cytolytique, non par une toxicité directe, mais en induisant une hypotension artérielle, responsable d'une hypoperfusion, donc d'une anoxie hépatique ; l'hypotension artérielle agit dans ce cas comme un facteur intermédiaire.

voir : causalité.

Facteur modificateur

voir : interaction.

Faux-négatif (*false negative*)

pour un test diagnostique d'une maladie, un faux-négatif est un sujet chez lequel le test est négatif alors qu'il présente la maladie.

Par analogie, on parle de faux-négatif quand une méthode de surveillance ne détecte pas un cas correspondant à la définition de l'événement étudié. Par exemple, en notification spontanée, les cas d'effets indésirables survenus mais non identifiés ou non notifiés correspondent à des faux-négatifs.

voir : notification spontanée, sensibilité, vrai-négatif.

Faux-positif (*false positive*)

pour un test diagnostique d'une maladie, un faux-positif est un sujet chez lequel le test est positif alors qu'il ne présente pas la maladie.

Par analogie, on parle de faux-positif quand une méthode de surveillance détecte un cas qui n'est pas en rapport avec l'événement étudié ou attribue à tort la survenue de cet événement au facteur de risque étudié (par exemple, la prise d'un médicament).

voir : spécificité, vrai-positif.

Fenêtre de temps (*time-window*)

intervalle de temps considéré comme pertinent lors de la conception ou l'analyse d'une étude épidémiologique.

Ainsi, dans une étude cas-témoins, il est primordial de définir au préalable la période durant laquelle on recherchera, dans les antécédents des sujets (cas et témoins), une éventuelle exposition au facteur de risque étudié.

Si l'on pense qu'une atteinte hépatique ne peut survenir ni avant une semaine, ni après deux mois d'un traitement continu par un médicament, on ne considérera comme exposés à ce médicament que les sujets ayant débuté le traitement plus de 7 jours et moins de 61 jours avant la survenue des premiers symptômes de l'atteinte hépatique.

La fenêtre de temps, utilisée pour caractériser une exposition, est toujours définie par rapport à une date de référence (*index date*) qui peut être, par exemple, la date de survenue de l'événement ou des premiers symptômes, chez les cas.

De même, dans une étude de cohorte, la fenêtre de temps définit la période durant laquelle on recherchera la survenue de l'événement étudié après le début de l'exposition.

On craint qu'un produit de contraste radiologique puisse être à l'origine de cancers primitifs du foie. D'après les données disponibles dans la littérature, celui-ci pourrait survenir entre cinq et quinze ans après l'injection du médicament. Cet intervalle constituerait a priori la fenêtre de temps adéquate pour comparer l'incidence de ce cancer entre une population exposée et une population non exposée.

Le choix *a priori* d'une fenêtre de temps est délicat si l'on ignore tout de la physiopathologie ou de la fonction de risque instantané qui caractérisent l'événement que l'on étudie. Une fenêtre de temps inappropriée peut cependant fortement biaiser l'estimation du risque considéré.

voir : cas-propre-témoin, cas-témoins, déplétion des sujets à risque, exposition, fonction de risque instantané, taux d'incidence.

Fermé

voir : population fermée.

Fixe (*fixed*)

"réglé d'une façon précise et définitive" (dictionnaire Robert).

En pharmaco-épidémiologie, l'adjectif fixe peut caractériser :

- une population dont l'effectif n'est pas renouvelé par de nouveaux inclus (par exemple, une cohorte fixe) ; fixe, en ce sens, est l'antonyme de dynamique,
- un temps de suivi identique pour tous les membres d'une population (cohorte à temps de suivi fixe).

voir : cohorte, dynamique.

Fonction de risque instantané (*hazard function, risk function*)

représentation de l'évolution de la probabilité de survenue d'un événement en fonction du temps.

Dans l'idéal, cette évolution du risque est estimée à partir de j mesures de taux d'incidence instantanée, pratiquées à intervalles réguliers et rapprochés, dans une population suffisante suivie durant une période de temps.

Pour certains auteurs, fonction de risque désigne également un modèle mathématique permettant de prédire le risque instantané à un temps donné du suivi.

voir : cohorte, risque, risque instantané, taux d'incidence instantanée.

Fonction de survie (*survival function, survival distribution*)

fonction mathématique permettant de prédire la proportion de sujets d'une population initialement indemne qui, à un instant

donné t , seront encore en vie ou n'auront pas présenté l'événement considéré.

La fonction de survie se définit par :

$$S(t) = 1 - F(t).$$

Force de morbidité

voir : incidence instantanée.

Force de mortalité

voir : incidence instantanée.

Fortuit (*coincidental, fortuitous*)

"qui arrive ou semble arriver par hasard, d'une manière imprévue"
(dictionnaire Robert).

Le terme fortuit désigne habituellement un événement dont la survenue, à un instant donné, est attribuable au seul hasard, sans qu'il existe une association et encore moins un lien de causalité avec le facteur étudié.

voir : association, causalité.

Foyer

voir : agrégat.

Fraction attribuable du risque

voir : fraction étiologique du risque.

Fraction de sondage

voir : fraction d'échantillonnage, sondage.

Fraction d'échantillonnage (*sampling fraction*)

rapport de la taille d'un échantillon à celle de la population dont est

tiré cet échantillon et à laquelle seront généralement extrapolés les résultats de la mesure.

La fraction d'échantillonnage est, le plus souvent, exprimée sous la forme d'un pourcentage ou d'un taux (taux de sondage, *sampling rate*).

Une enquête sur la consommation des médicaments psychotropes a consisté à interroger 2 040 sujets adultes vivant en France. Sur la base d'une population totale de 40 millions d'adultes, la fraction d'échantillonnage est de : $(2\,040 / 40\,000) \times 100\% = 0,005\%$ ou 5 pour 100 000.

La fraction d'échantillonnage est un paramètre fondamental pour juger de la stabilité statistique des inférences faites à partir des sondages (elle intervient notamment dans le calcul de l'intervalle de confiance bâti autour de la mesure faite dans l'échantillon).

voir : échantillonnage, population-cible, population-source.

Fraction étiologique du risque chez les cas exposés (*etiologic fraction of the risk in the exposed, attributable fraction of the risk in the exposed*)

proportion de cas exposés chez lesquels la survenue de l'événement étudié est imputable à l'exposition.

La fraction étiologique chez les exposés indique donc dans quelle proportion le risque de l'événement mesuré chez les exposés serait réduit en cas de suppression de l'exposition.

La fraction étiologique du risque (FER) se calcule en divisant la différence de risque entre exposés et non-exposés par le risque mesuré chez les exposés :

$$FER = \frac{R_{EXP} - R_{NON\,EXP}}{R_{EXP}}.$$

Elle peut également se déduire de la valeur du risque relatif (RR) associé à l'exposition puisque, par définition, $RR = R_{EXP} / R_{NON\,EXP}$:

$$FER = \frac{RR - 1}{RR}$$

ou, si le risque relatif est estimé par le rapport des cotes d'exposition (*odds ratio*) :

$$FER = \frac{OR - 1}{OR}.$$

Par exemple, si le risque relatif d'agranulocytose associé à la prise d'un médicament est de 5, la fraction étiologique du risque d'agranulocytose chez les exposés est de $(5 - 1) / 5 = 0,8$. Cela signifie que 80 % des cas d'agranulocytose survenant chez les sujets exposés à ce médicament sont, a priori, attribuables à celui-ci.

Il est évident que cette estimation n'est valable que pour des conditions d'exposition (dose, durée, etc.) semblables à celles qui ont servi au calcul du risque relatif ou du rapport de cotes.

La fraction étiologique du risque chez les exposés est également appelée fraction attribuable du risque chez les exposés.

voir : rapport de cotes, risque relatif.

Fraction étiologique du risque dans la population (*etiologic fraction of the risk in the population, attributable fraction of the risk in the population*)

proportion de cas d'un événement survenant dans une population définie (région, pays, etc.) et imputables à l'exposition à un facteur donné.

La fraction étiologique dans la population indique donc dans quelle proportion le risque de l'événement serait réduit dans cette population en cas de suppression de l'exposition.

Elle se calcule en divisant la différence entre le risque de l'événement mesuré dans l'ensemble de cette population (R_{pop}) et le risque mesuré chez les sujets non exposés de cette population ($R_{NON\ EXP}$) par le taux d'incidence mesuré dans l'ensemble de la population :

$$FER_{pop} = \frac{R_{pop} - R_{NON\ EXP}}{R_{pop}}.$$

Dans le cas, fréquent, où l'on est dans l'impossibilité de connaître précisément les valeurs de R_{pop} et de $R_{NON\ EXP}$, le calcul de la fraction étiologique peut faire appel à la valeur du risque relatif (RR) associé à l'exposition et à celle de la proportion de sujets exposés dans la population considérée (E_{pop}) :

$$FER_{pop} = \frac{E_{pop} (RR - 1)}{1 + E_{pop} (RR - 1)},$$

ou, si le risque relatif est estimé par le rapport des cotes d'exposition (*odds ratio*) :

$$FER_{pop} = \frac{E_{pop} (OR - 1)}{1 + E_{pop} (OR - 1)}.$$

Si le risque relatif d'agranulocytose lié à la prise d'un médicament est de 5 et si 1 % de la population est exposée à ce médicament, la fraction étiologique du risque dans cette population est :

$$FER_{pop} = \frac{0,01 (5 - 1)}{1 + 0,01 (5 - 1)} = 0,038.$$

Cela signifie que 3,8 % des cas d'agranulocytose survenant dans cette population sont attribuables à ce médicament et seraient donc évités en cas de suppression de l'exposition.

Ce type d'estimation n'est valable que si :

- les caractéristiques des sujets exposés et non exposés dans la population sont identiques à celles des sujets qui ont été comparés pour ce calcul du risque relatif,
- la définition et les conditions de l'exposition sont identiques à celles qui ont servi au calcul du risque relatif.

La fraction étiologique du risque dans la population est parfois appelée fraction attribuable du risque dans la population.

voir : nombre de cas attribuables, rapport de cotes, risque relatif.

Fraction préventive du risque dans la population (*preventive fraction of the risk in the population*)

proportion dans laquelle le risque d'un événement est, ou serait, réduit dans une population du fait de l'exposition d'une partie des sujets de cette population à un facteur censé prévenir la survenue de cet événement.

Le calcul de la fraction préventive s'inspire de celui de la fraction étiologique du risque dans la population (voir notations de la définition précédente) :

$$FP_{pop} = \frac{R_{NON\ EXP} - R_{pop}}{R_{NON\ EXP}},$$

$$FP_{pop} = \frac{E_{pop} (1 - RR)}{1 + E_{pop} (1 - RR)}$$

ou :

$$FP_{pop} = \frac{E_{pop} (1 - OR)}{1 + E_{pop} (1 - OR)},$$

où E_{pop} représente la proportion de la population exposée au facteur préventif.

Par exemple, un traitement préventif de l'ostéoporose diminuerait d'un facteur 5 (soit $RR = 0,2$) le risque de fracture-tassement vertébral chez la femme ménopausée. Si 10 % de la population à risque de fracture est traitée par ce médicament, la fraction préventive est de :

$$FP_{pop} = \frac{0,1 (1 - 0,2)}{1 + 0,1 (1 - 0,2)} = 0,074.$$

Ceci signifie que le risque (ou le nombre de cas) de fractures dans la population serait réduit de 7,4 % du fait de ce traitement.

La validité de ce type d'estimation appelle les mêmes réserves que celles formulées à la fin de la définition précédente.

voir : fraction étiologique du risque dans la population.

Fréquence (*frequency*)

"nombre d'observations d'un événement" (dictionnaire Robert).

En épidémiologie, la fréquence peut quantifier le nombre total d'événements recensés dans une population (prévalence) ou, seulement, les cas apparus durant la période d'étude (incidence).

Le terme de fréquence est souvent utilisé pour désigner une fréquence relative, c'est-à-dire le nombre de cas d'un événement rapporté à la taille de la population considérée et à la durée de suivi. Fréquence est dans ce cas synonyme de taux (d'incidence ou de prévalence), cette dernière appellation devant être préférée.

voir : incidence, prévalence, taux.

Générique

voir : médicament générique.

Grave (*serious*)

selon la définition la plus communément admise, l'adjectif grave qualifie un événement ou effet indésirable à l'origine d'une ou plusieurs des conséquences suivantes : décès, mise en jeu du pronostic vital immédiat, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité ou incapacité fonctionnelle importante, permanente ou temporaire.

Le terme de grave apprécie donc les conséquences de l'événement ou de l'effet tandis que sévère (*severe*) quantifie plutôt son intensité.

Un groupe de travail international (I.C.H. E2A) a récemment élargi la définition précédente puisqu'elle propose de qualifier de grave tout événement à l'origine :

- d'un décès,
- d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement,
- d'une nécessité ou d'une prolongation d'hospitalisation,
- d'une incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser les gestes de la vie courante),
- d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale,
- d'un risque patent pour le patient ("situation médicalement grave"), exigeant un traitement ou une intervention visant à prévenir l'une des cinq complications ci-dessus.

voir : sévère.

Groupe de référence

voir : population de référence.

Groupe exposé

voir : exposé.

Groupe placebo

voir : placebo.

Groupe témoin

voir : population de référence.

Groupes parallèles (*parallel groups*)

stratégie d'étude consistant à former deux ou plusieurs groupes différant vis-à-vis de la présence d'un facteur dont on veut étudier l'influence et à les suivre, durant la même période, de manière à les comparer quant à la fréquence d'une modification biologique, clinique ou comportementale ou de tout autre paramètre estimé pertinent (qualité de vie, coût de prise en charge...).

L'essai clinique comparatif, l'essai pragmatique, l'étude de cohorte avec groupe de référence appartiennent à la stratégie des groupes parallèles.

voir : cohorte, essai clinique, essai comparatif.

Hasard (*chance*)

mot d'origine arabe (*az-zahr*), désignant un jeu de dés en vogue au Moyen-Age, et décrivant toute situation dont l'issue (dite aléatoire) est incertaine et ne dépend aucunement d'une intervention humaine.
voir : aléatoire.

Hémovigilance (*hemovigilance*)

mise en oeuvre des procédures et méthodes visant à détecter, analyser et prévenir les risques liés à l'administration du sang humain et de ses composants.

En France, l'hémovigilance a été organisée par le décret n° 95-566 du 6 mai 1995 dans les suites de l'"affaire du sang contaminé". Elle complète le champ d'activité de la pharmacovigilance en s'intéressant aux risques éventuellement associés à l'usage thérapeutique du sang total, de ses composants (concentrés plaquettaires, plasma, etc.) et de ses dérivés labiles obtenus par fragmentation. En revanche, les dérivés stables du sang humain ont statut de spécialité pharmaceutique et relèvent donc de la pharmacovigilance.

Sur un plan méthodologique, l'hémovigilance est essentiellement concernée par d'éventuels "défauts" de qualité du produit administré (exemple : contamination bactérienne ou virale) alors que pour la pharmacovigilance, l'inconnue réside plutôt dans la susceptibilité particulière de certains malades. Ceci explique l'accent mis sur la traçabilité dans les procédures d'hémovigilance.
voir : effet indésirable, pharmacovigilance, traçabilité.

Historico-prospectif

voir : ambispectif.

Historique (*historical*)

désigne une étude menée à partir de données préalablement enregistrées.

Les événements étudiés survenus antérieurement à la décision de mise en place de l'étude sont recherchés, par exemple, dans une base de données.

Dans une étude de cohorte historique, les sujets sont suivis à partir d'une date appartenant au passé et suivis vers le temps présent à la recherche d'événements qui auraient pu survenir. Si le suivi continue postérieurement à la date de mise en place de l'étude, on parle de cohorte ambispective.

voir : ambispectif, base de données, cohorte historique.

Hypothèse (*hypothesis*)

"proposition admise provisoirement avant d'être soumise au contrôle de l'expérience" (dictionnaire Robert).

Hypothèse alternative (*alternative hypothesis*)

hypothèse qu'il est prévu d'accepter comme valide en cas de rejet de l'hypothèse testée (hypothèse nulle) au terme d'un calcul ou d'une étude.

voir : hypothèse nulle.

Hypothèse nulle (*null hypothesis, test hypothesis*)

hypothèse testée, que l'on pourra être amené à rejeter, au terme d'un calcul ou d'une étude, au profit d'une autre hypothèse dite alternative.

Les deux hypothèses, nulle et alternative, doivent être clairement spécifiées *a priori*. Par exemple, la comparaison de deux

proportions p_1 et p_2 consistera à tester l'hypothèse nulle d'égalité de ces proportions ($H_0 : p_1 = p_2$) contre une, et une seule, des trois hypothèses alternatives suivantes : $H_1 : p_1 \neq p_2$ (test statistique bilatéral), $H_2 : p_1 < p_2$ ou $H_3 : p_1 > p_2$ (test unilatéral).

L'erreur ou risque de première espèce (risque α) consiste à rejeter à tort l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie ; l'erreur ou risque de deuxième espèce (risque β) consiste à ne pas la rejeter alors qu'elle est fausse.

voir : puissance, risque de deuxième espèce, risque de première espèce.

Iatrogène (*iatrogenic*)

"qui est provoqué par le médecin ou par le traitement médical"
(dictionnaire Robert).

Iatrogénie (*iatrogenesis*)

ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptées, complications d'un acte thérapeutique) ou du recours aux soins.

La iatrogénie médicamenteuse recouvre l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, des médicaments, prescrits ou utilisés en automédication. Son champ est donc plus large que celui des seuls effets indésirables (attendus ou inattendus) puisqu'il inclut également l'inefficacité avérée d'un traitement inadapté, les effets induits par le contexte de la prescription (effet *nocebo*) et l'induction d'un état de dépendance.

voir : automédication, effet indésirable inattendu, pharmacodépendance.

Imputabilité (*imputability, attributability, case by case causality assessment*)

estimation du lien de causalité pouvant exister entre un traitement médicamenteux et la survenue d'un événement indésirable chez un patient donné.

L'analyse d'imputabilité (ou imputation, *causality assessment*) essaie de déterminer le degré de plausibilité pour qu'un médicament pris par un sujet soit responsable de l'effet indésirable qu'il a présenté. Il s'agit donc d'une problématique strictement individuelle

ne prétendant pas étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu, ni l'importance du risque induit par ce médicament au sein d'une population.

Différentes méthodes ont été publiées ou proposées pour standardiser la démarche d'imputation et réduire ainsi la variabilité inter- et intra-observateur(s). Elles reposent soit sur des approches de type algorithmique (méthodes d'imputabilité classiques), soit sur la théorie des probabilités conditionnelles comme les approches dérivées du théorème de Bayes (méthodes bayésiennes). Les premières sont les plus utilisées en surveillance de routine et font appel à l'évaluation successive d'un certain nombre de critères. La combinaison de ces évaluations permet d'obtenir un score d'imputabilité à plusieurs degrés.

voir : algorithme, causalité, imputabilité extrinsèque, imputabilité intrinsèque, théorème de Bayes.

Imputabilité extrinsèque

dans la méthode d'imputabilité adoptée par la pharmacovigilance française, appréciation du niveau de notoriété d'un effet indésirable médicamenteux.

Cette appréciation est qualifiée d'extrinsèque car elle ne repose pas sur l'analyse du cas mais sur celle de données extérieures, telles que la publication dans la littérature médicale de cas similaires avec ce médicament ou des médicaments apparentés.

La méthode française d'imputabilité retient un score d'imputabilité extrinsèque à quatre degrés s'étendant de 0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à 3 (effet notoire, largement décrit).

voir : imputabilité.

Imputabilité intrinsèque

dans la méthode d'imputabilité adoptée par la pharmacovigilance

française, analyse du degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement indésirable chez un patient donné, ne tenant pas compte du degré de notoriété de cet effet indésirable.

L'analyse ne prend donc en compte que les informations tirées du cas observé. Par exemple, le score d'imputabilité intrinsèque de la méthode française d'imputabilité (s'étendant de 0 à 4) résulte de l'analyse successive de sept critères :

- le caractère évocateur du délai de survenue de l'événement indésirable (*challenge*),
- l'évolution de l'événement en cas d'arrêt du traitement ou de réduction de posologie (*dechallenge*),
- l'éventuelle réapparition de la symptomatologie en cas de reprise du traitement dans des conditions similaires (*rechallenge*),
- l'absence, après bilan approprié, d'une autre explication évidente à l'événement observé,
- le caractère éventuellement évocateur de la symptomatologie observée,
- l'existence d'un facteur connu pour favoriser la survenue d'un effet indésirable de ce type,
- le résultat d'un éventuel examen complémentaire pertinent et fiable pour juger de la responsabilité du médicament dans la survenue de cet événement.

voir : théorème de Bayes.

Imputable (*attributable*)

synonyme de attribuable.

Exemple : une majorité des cas d'agranulocytose survenus chez ces patients étaient imputables à leur traitement.

Dans le jargon de la pharmacovigilance, imputable désigne également un cas d'événement indésirable pour lequel on dispose d'une information suffisante, en quantité et en qualité, pour

permettre une analyse d'imputabilité. Par exemple, on dira : parmi les 120 cas recueillis, 85 seulement étaient imputables.

voir : causalité, imputabilité.

Imputation

voir : imputabilité.

Inattendu

voir : effet indésirable inattendu.

Incidence (*incidence*)

nombre de nouveaux cas d'un événement identifiés dans une population au cours d'une période donnée (exemples : cas incidents, incidence annuelle, taux d'incidence).

En langage courant, le terme incidence est fréquemment utilisé pour désigner un taux d'incidence. *Exemple : une incidence annuelle de 3 pour 1 000.*

voir : cas, densité d'incidence, incidence instantanée, prévalence, taux d'incidence.

Incidence instantanée (*point incidence, instantaneous incidence*)

nombre de cas survenus dans une population à un instant donné ou au cours d'une période de temps très courte tendant vers zéro.

Cette mesure est généralement rapportée au nombre de sujets présents à cet instant dans cette population pour calculer un taux d'incidence instantanée (*instantaneous incidence rate*), parfois appelé force de morbidité (*force of morbidity*) ou force de mortalité (*force of mortality*) si l'on s'intéresse à des décès.

La mesure de l'incidence instantanée sert à décrire ou à prédire le risque de survenue d'un événement dans une population à un instant donné.

voir : fonction de risque instantané.

Index thérapeutique (*therapeutic index*)

rapport de la dose d'un médicament estimée toxique à la dose estimée efficace en thérapeutique dans une indication donnée.

En théorie, plus ce rapport est grand, plus le médicament est maniable.

Pour les médicaments à index thérapeutique étroit, la dose toxique est très proche de la dose se révélant efficace chez la majorité des sujets, la posologie devra donc être ajustée avec beaucoup de précision.

voir : effet toxique.

Inférence (*inference*)

extrapolation, à une population plus large, des résultats tirés d'une mesure ou d'une estimation faite sur un échantillon, généralement issu de cette population.

voir : biais de sélection, estimation, intervalle de confiance, population-cible.

Informativité (*consistency of data, completeness of data*)

en pharmacovigilance, valeur informative des données recueillies sur un cas d'événement indésirable.

L'informativité dépend du volume des données disponibles mais aussi de leur qualité (en termes de fiabilité et de pertinence).

Par exemple, l'informativité conditionne l'analyse d'imputabilité dans la mesure où, pour des cas très peu documentés, il est impossible ou hasardeux de rechercher une relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement.

voir : imputabilité, imputable.

Insu (*blindness*)

méconnaissance, prévue et organisée par le protocole d'une étude, de la réalité ou de la nature de l'exposition d'un sujet ou d'un groupe

dans le but d'éviter que cette connaissance influe, directement ou indirectement, sur l'évaluation projetée.

L'insu est classiquement utilisé dans les essais cliniques comparatifs. Dans l'essai en simple insu (*simple blind clinical trial*), le malade ne connaît pas le type de traitement (médicament étudié ou comparateur actif ou non) qu'il reçoit ; dans l'essai en double insu (*double blind clinical trial*), ni l'investigateur, ni le malade ne connaissent la nature du traitement reçu par ce dernier ; dans l'essai en triple insu (*triple blind clinical trial*), l'analyse statistique est, de plus, réalisée avant la levée des codes d'insu, donc sans connaître la nature des traitements comparés.

La mise en oeuvre de l'insu (*blinding*) exige généralement la préparation de formes pharmaceutiques spécifiques à l'essai, parfaitement identiques dans leur présentation, dont la seule différence (uniquement identifiable par un code) est la nature des ingrédients, actifs ou non, que l'on veut comparer. Le code, connu seulement de l'organisateur de l'essai, est levé en fin de période d'étude ou avant, si des impératifs de sécurité l'exigent.

L'insu est également utilisé en épidémiologie, par exemple lors de la validation amenant à retenir ou non un cas dans une étude cas-témoins ; ceci dans le but d'éviter que le jugement des experts soit influencé par la connaissance du statut d'exposition du sujet.

voir : essai clinique, essai comparatif, placebo, principe actif.

Intense

voir : sévère.

Intensité

voir : sévère.

Intention de traiter

voir : analyse en intention de traiter.

Interaction (*interaction*)

- en pharmacologie, une interaction (*drug interaction*) désigne une modification de l'effet (thérapeutique ou indésirable) obtenu ou attendu d'un médicament, du fait de la prise simultanée d'une autre substance, médicamenteuse ou non.

On parle d'interaction pharmacocinétique, si la seconde substance modifie, à un niveau quelconque, les concentrations tissulaires, de la première ; par exemple, en accélérant ou en ralentissant son métabolisme hépatique ou son élimination urinaire.

Dans une interaction pharmacodynamique, la seconde substance ne modifie pas la pharmacocinétique de la première mais interagit au niveau de son mécanisme d'action en l'inhibant plus ou moins complètement (antagonisme) ou en le renforçant (potentialisation),

- en épidémiologie, on parle d'interaction (*interaction, effect modification*) quand la présence d'un facteur ou la valeur d'une variable modifie l'effet produit par l'exposition. Ce sera le cas si la force de l'association entre une exposition et la survenue d'un événement (quantifiée, par exemple, par le risque relatif) n'est pas la même en présence ou en l'absence d'un autre facteur appelé modificateur (*effect modifier*).

La mise en évidence d'une interaction permet éventuellement d'identifier des groupes à risque.

Par exemple, dans une étude cas-témoins évaluant l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'une pancréatite aiguë, le rapport de cotes (odds ratio), calculé sur l'ensemble des sujets, est de 3. Après stratification selon l'âge, l'odds ratio est de 1,8 chez les sujets de moins de 65 ans et de 5,2 chez les sujets de 65 ans et plus. L'âge est un modificateur du risque ; les sujets de 65 ans et plus constituent un groupe à risque pour cet effet indésirable.

voir : additif, multiplicatif, pharmacocinétique, pharmacodynamique, synergie.

Intérêt thérapeutique (*therapeutic value*)

appréciation non comparative, et par essence subjective, de la valeur thérapeutique d'un médicament.

Ce jugement intègre la validation et la quantification de son effet thérapeutique, la gravité de la maladie ou du symptôme pour lequel il est indiqué, l'importance d'éventuels effets indésirables, la facilité de mise en oeuvre du traitement, etc.

En France, généralement seuls les médicaments pour lesquels un intérêt thérapeutique a été reconnu par la Commission de Transparence de l'Agence du médicament peuvent prétendre à un remboursement par le système de l'Assurance Maladie.

voir : amélioration du service médical rendu.

Intervalle de confiance (*confidence interval*)

sur la base de la mesure d'un paramètre dans un échantillon, ensemble des valeurs ayant une probabilité donnée (appelée confiance) d'inclure la vraie valeur, inconnue, de ce paramètre (que l'on pourrait mesurer sur l'ensemble de la population dont est tiré cet échantillon).

Le calcul d'un intervalle de confiance est une démarche inférentielle dans la mesure où elle revient à conclure, avec un niveau de confiance fixé, que la vraie valeur du paramètre se situe entre les deux bornes de l'intervalle calculé.

Un intervalle de confiance est dit bilatéral (*two-sided, two-tailed*) s'il est défini par deux bornes calculées (par exemple : [0,025 ; 0,17]) et unilatéral (*one-sided, one-tailed*) si une seule borne est calculée, l'autre étant fixée *a priori* (par exemple : [0 ; 0,07] ou [12,9 ; ∞]).

Exemple : si l'on observe 16 cas d'un événement au cours du suivi de 1 800 personnes traitées par un médicament, l'intervalle de confiance, bilatéral à 95 %, calculé par l'approximation normale autour de la proportion observée dans l'échantillon (soit, 16/1 800

= 0,0089), s'étend de 0,0046 à 0,0132. Ceci signifie que la vraie valeur du risque de présenter cet événement au cours d'un traitement par ce médicament a 95 chances sur 100 d'être comprise entre 0,46 et 1,32 %.

voir : confiance, inférence.

Intervalle de pari ou de fluctuation (*prediction interval*)

en supposant connue la valeur exacte d'un paramètre, l'intervalle de pari représente l'ensemble des valeurs de ce paramètre ayant une probabilité donnée, choisie à l'avance, d'être observées dans un échantillon de taille n .

Exemple : si la probabilité de survenue d'une neutropénie au cours d'un traitement est de 1 %, le suivi de 1 000 personnes permet d'attendre 10 cas. Le calcul (par l'approximation de Poisson) montre que l'on a 95 chances sur 100 que le nombre qui sera observé soit compris entre 4 et 18 cas ; ceci représente l'intervalle de pari, bilatéral à 95 %, pour le nombre attendu d'événements dans cet échantillon.

Le mode de calcul est similaire à celui d'un intervalle de confiance bien que le sens du raisonnement soit inverse : un intervalle de confiance est, lui, bâti autour d'une valeur observée et est supposé inclure, avec une probabilité donnée, la vraie valeur, inconnue, de ce paramètre.

voir : erreur aléatoire, intervalle de confiance.

Intervention

voir : contrainte.

Interventionnel (*interventional, non-observational*)

caractérise une situation dans laquelle le cours naturel des choses, une relation de soin sont volontairement modifiés pour les besoins d'une recherche, généralement pour créer artificiellement des

situations ou des groupes en vue de les comparer dans des conditions optimales.

Interventionnel s'oppose donc à observationnel. La forme la plus aboutie d'une étude interventionnelle est le plan expérimental.

voir : contrainte, étude observationnelle, expérimental.

Intoxication aiguë

voir : aigu.

Investigateur (*investigator*)

personne physique ou morale qui met en oeuvre une recherche, selon un protocole imposé, pour le compte, et généralement à la demande, d'un promoteur.

Une recherche multicentrique implique plusieurs investigateurs opérant en des sites différents. Au terme de la loi française (loi du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat), un de ces investigateurs doit être identifié comme principal (*principal investigator*) ; c'est lui qui soumet, pour avis préalable, le protocole de la recherche au Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.) de sa région.

voir : Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, loi Huriet-Sérusclat, promoteur, protocole.

Jours-traitement

voir : densité d'incidence, personnes-temps.

Latence

voir : période de latence.

Loi binomiale, distribution binomiale (*binomial law, binomial distribution*)

loi décrivant la distribution de probabilité d'observer x succès au cours de n tentatives indépendantes en supposant, pour chaque tentative, une probabilité individuelle p de succès identique :

$$P(x) = \frac{n!}{x!(n-x)!} p^x (1-p)^{n-x}.$$

L'issue de chaque épreuve doit être dichotomique (succès/échec, malade/non-malade, etc.). La loi binomiale décrit, de ce fait, une distribution de probabilité dite discrète (discontinue).

En pharmaco-épidémiologie, la loi binomiale peut être utilisée pour calculer la probabilité d'observer un nombre donné d'événements au cours du suivi d'un échantillon de taille n ou au cours de n séquences de traitement. La validité du calcul par la loi binomiale suppose que l'exposition au médicament de chacun des n sujets puisse être considérée comme une épreuve indépendante et la probabilité p de survenue de l'événement comme identique chez chacun des n sujets. Cette dernière hypothèse peut s'avérer *a posteriori* non vérifiée : on sait qu'un taux d'incidence de 5/10 000 mesuré dans un échantillon de n sujets suivis durant une période donnée représente, par essence, une moyenne et ne signifie pas forcément que chaque sujet a, durant cette période, 5 chances sur 10 000 de présenter l'événement : dans l'échantillon, quelques

sujets peuvent avoir une probabilité proche de 1 de présenter cet événement alors que cette probabilité est proche de 0 pour les autres.

La prise en compte d'une probabilité différente à chaque épreuve (risque variant selon les sujets) fait appel à des modèles statistiques plus complexes.

Quand la taille de l'échantillon est grande ($n > 100$), les calculs par la loi binomiale deviennent délicats du fait que la formule inclut la factorielle du nombre d'épreuves, n . Force est alors de recourir à des approximations :

- si le nombre attendu d'événements np est lui-même grand (en pratique, égal ou supérieur à 15), la distribution obtenue par la loi binomiale ne diffère guère d'une distribution normale de moyenne np et d'écart-type $\sqrt{np(1-p)}$, ce qui autorise le recours aux calculs classiques basés sur cette distribution,
- si n est grand (> 100) et p demeure petit (en pratique inférieur à 0,1), la distribution de Poisson constitue une approximation extrêmement satisfaisante.

voir : loi de Poisson, loi normale, nombre attendu, variable dichotomique.

Loi de Poisson, distribution de Poisson (*Poisson law, Poisson distribution*)

loi décrivant la probabilité d'observer x succès quand m sont attendus au cours d'un grand nombre de tentatives :

$$P(x) = \frac{e^{-m} m^x}{x!}.$$

La formule de Poisson est dérivée d'une simplification de la loi binomiale quand le nombre n de tentatives tend vers l'infini (en pratique, est supérieur à 100) et la probabilité p (supposée constante

pour chaque épreuve) de succès tend vers 0. Dans ces conditions, les résultats obtenus par la formule de Poisson sont extrêmement proches de ceux que donnerait le calcul par la loi binomiale qu'il est difficile d'utiliser quand n devient grand du fait de la nécessité de calculer sa factorielle.

Le nombre attendu de succès m (noté λ dans certains ouvrages) représente la moyenne et la variance de la distribution.

En pharmaco-épidémiologie, m représente en général le nombre attendu d'un événement dans une population au cours d'une période de temps donnée. Ce nombre attendu est le produit de la taille n de cette population par la probabilité moyenne de survenue de l'événement p .

Par exemple, si le risque de survenue d'un événement indésirable chez des patients traités est de 0,5 % et que l'on suit une population de 1 200 malades, le nombre d'événements attendus au cours du suivi est $1\,200 \times 0,005 = 6$. La probabilité d'observer 8 cas de cet événement est, selon la formule ci-dessus, de 0,103 soit 10,3 %.

Quand np est grand (≥ 15), la distribution ne diffère guère d'une distribution normale de moyenne np et d'écart-type $\sqrt{np}$.

La loi de Poisson est très utilisée en pharmaco-épidémiologie où l'on s'intéresse généralement à des risques faibles et à des populations de grande taille ; par exemple, pour calculer la probabilité de survenue d'un nombre donné de cas d'un événement, calculer l'intervalle de confiance d'un taux, estimer le nombre de sujets à inclure dans une étude, etc. L'équation de Poisson sert également de base à plusieurs modèles utilisés en épidémiologie (exemple : régression de Poisson).

voir : approximation de Poisson, loi binomiale, loi normale, nombre attendu, processus de Poisson, régression de Poisson.

Loi Huriet-Sérusclat

dénomination courante de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (2) sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale (le projet de cette loi avait été, entre autres, préparé par les sénateurs Huriet et Sérusclat).

Cette loi précise les conditions dans lesquelles une recherche impliquant des êtres humains peut être menée. Elle ne vise en pratique que les recherches biomédicales (essais et études) imposant une contrainte modifiant les conditions qui auraient prévalu en l'absence de cette recherche. Selon ce critère, il existe donc des recherches "loi Huriet" (interventionnelles) et des recherches "hors loi Huriet" (observationnelles).

Une recherche biomédicale entrant dans le cadre de la loi Huriet est, entre autres, soumise aux conditions suivantes : envoi préalable par le promoteur de la recherche d'une lettre d'intention (à l'Agence du médicament s'il s'agit d'une recherche menée sur un médicament), avis préalable d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.), obtention du consentement éclairé de toute personne se prêtant à cette recherche en pleine connaissance de cause, déclaration immédiate à l'autorité compétente (l'Agence du médicament s'il s'agit d'une recherche menée sur un médicament) de tout événement indésirable grave susceptible d'être lié aux conditions de la recherche.

voir : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, contrainte, essai, étude, interventionnel, observationnel, recherche, relation normale de soin.

Loi normale, loi de Laplace-Gauss (*normal law, normal distribution, Gaussian distribution*)

loi extrêmement importante en probabilités et en statistique car décrivant la distribution des mesures de tout paramètre résultant de la combinaison d'un nombre considéré comme infini de facteurs

indépendants agissant sous forme additive (par exemple, la distribution de la taille des habitants d'une région ou d'un pays ; la valeur de la glycémie ou de la créatininémie dans une population suffisamment large).

La loi normale décrit la distribution de fréquence, de $-\infty$ à $+\infty$, d'une variable continue x selon l'équation :

$$f(x) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-(x-\mu)^2 / 2\sigma^2}.$$

La forme, en cloche, de la distribution obtenue dépend uniquement de la valeur des paramètres μ (la moyenne) et σ (l'écart-type). Cette distribution est continue et symétrique par rapport à $x = \mu$.

Une distribution normale de moyenne $\mu = np$ et d'écart-type $\sigma = \sqrt{np(1-p)}$ constitue, de plus, une approximation satisfaisante de la distribution binomiale de paramètres n et p dès que np devient grand (supérieur à 15).

La distribution normale est la distribution de probabilité la plus utilisée pour les tests et calculs statistiques (calculs d'intervalle de confiance, comparaisons de moyennes, calculs de taille d'échantillon, etc.). La validité de ces calculs et des inférences qui en résultent suppose cependant que la variable considérée se distribue selon une loi normale dans la population étudiée. Dans le cas d'une approximation (par exemple, de la loi binomiale par la loi normale), il conviendra de vérifier la validité de cette approximation (taille d'échantillon suffisamment grande, nombre attendu d'événements pas trop faible).

voir : approximation normale, loi binomiale, loi de Poisson.

Longitudinal

voir : étude longitudinale.

Médicament (*drug, medicine, medication*)

"toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques" (article L.511 du Code de la Santé Publique).

Sont donc considérés comme médicaments, non seulement les substances ou compositions destinées à traiter une maladie ou un symptôme mais également les vaccins, les produits de contraste et autres agents administrés en vue d'établir un diagnostic, les solutés de perfusion, les produits dérivés du sang, les contraceptifs oraux, etc.

voir : principe actif.

Médicament générique (*generic drug*)

"on entend par spécialité générique d'une autre spécialité une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique, et dont la bio-équivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité" (ordonnance d'avril 1996 - article L.601-6 du Code de la Santé Publique).

La commercialisation d'un générique n'est possible qu'après la fin de la période de protection industrielle de l'innovation copiée (principe actif, processus de fabrication, forme galénique, nouvelle association, etc.).

voir : équivalence, étude d'équivalence.

Mésusage (*misuse*)

le mésusage d'un médicament désigne une prescription ou une utilisation non conforme aux recommandations et textes en vigueur. Mésusage s'oppose donc à bon usage et peut concerner, contrairement à l'abus, tout aussi bien le prescripteur que l'utilisateur.

voir : abus, bon usage.

Méta-analyse (*meta-analysis*)

méthode statistique visant à combiner les résultats de plusieurs études ou essais menés sur le même thème.

Le but poursuivi est l'obtention d'une plus grande puissance statistique ou d'une plus grande précision de l'estimation. La méta-analyse a été plus fréquemment appliquée aux essais cliniques mais peut être intéressante dans le cadre de la pharmaco-épidémiologie (études de cohorte ou cas-témoins), par exemple, pour obtenir une estimation plus précise d'un risque relatif ou d'un rapport de cotes (*odds ratio*).

La méta-analyse se heurte cependant fréquemment à des limites importantes liées à la difficulté d'accès aux données sources des études, à leur validité et au fait qu'un nombre inconnu d'études menées sur le sujet ne sont pas publiées ni rendues publiques.

Métabolite (*metabolite*)

substance produite par la transformation *in vivo* d'un médicament.

La majorité des médicaments sont généralement transformés dans l'organisme en un ou plusieurs métabolite(s) de structure(s) chimique(s) différente(s). Selon les cas, un métabolite peut être actif et conserver un effet pharmacologique, inactif, réactif ou toxique.

voir : effet pharmacodynamique, médicament.

Méthode (*method*)

démarche adoptée par un chercheur pour tester une hypothèse, investiguer ou résoudre un problème.

Méthode désigne également la formalisation de cette démarche pour permettre à d'autres chercheurs d'arriver au même résultat ou de l'appliquer à un contexte différent.

voir : méthodologie.

Méthode de la population type

voir : standardisation.

Méthode des taux types

voir : standardisation.

Méthode d'imputabilité (*causality assessment method*)

démarche formalisée ayant pour but d'estimer le degré de plausibilité pour que la prise d'un médicament soit la cause d'un événement indésirable chez un sujet donné.

voir : algorithme, imputabilité, théorème de Bayes.

Méthodologie (*methodology*)

étude des méthodes scientifiques, en particulier de l'ensemble des méthodes disponibles dans un domaine donné (exemple : la méthodologie des essais cliniques).

Le terme de méthodologie est souvent utilisé à tort à la place de méthode (on dira : "*la méthode adoptée pour cette étude*" et non : "*la méthodologie de cette étude*").

voir : méthode.

Modèle (*model, modelling*)

"représentation simplifiée d'un processus, d'un système généralement complexe" (dictionnaire Robert).

Ainsi, la recherche de nouveaux médicaments amène souvent à les essayer sur des modèles animaux censés représenter, plus ou moins fidèlement, la maladie humaine.

On donne également le nom de modèle (exemples : modèle logistique, modèle de Cox) à des formulations mathématiques permettant de prédire la probabilité d'apparition d'une maladie ou d'un événement à partir de la valeur de différentes variables.

voir : modèle de Cox, modèle logistique, processus de Poisson.

Modèle additif

voir : additif.

Modèle de Cox (*Cox model, proportional hazard model*)

modèle mathématique utilisé dans les analyses de survie et permettant de prédire la probabilité qu'un événement survienne à un instant t chez un sujet en sachant qu'il en était indemne auparavant, en fonction de la valeur d'un nombre donné de variables $x_1, x_2, \dots, x_j$; ces variables agissant sur le risque de façon multiplicative et indépendante en fonction du temps.

Par exemple, si $\lambda_0(t)$ est le taux d'incidence qui serait mesuré à l'instant t pour des valeurs nulles des variables x_1 et x_2 , le taux d'incidence à l'instant t pour des valeurs données de x_1 et x_2 , est prédit par :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2},$$

où e est la base du logarithme népérien.

On voit que lors de la comparaison de deux groupes (en considérant qu'ils ne diffèrent que par la valeur d'une seule variable explicative : $x_1 = 1$ ou 0), le rapport des risques instantanés à chaque intervalle demeure constant et vaut e^{β_1} .

voir : e , modèle logistique.

Modèle logistique (*logistic model*)

modélisation mathématique de la relation entre une variable dépendante y et une ou plusieurs variable(s) explicative(s) x ; le modèle étant du type :

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta x)}},$$

où e est, comme dans le modèle de Cox ou de Poisson, la base du logarithme népérien.

Le modèle logistique est très utilisé en épidémiologie, pour plusieurs raisons :

- la fonction logistique décrit une courbe sigmoïde, entre 0 et 1, qui représente de manière adéquate un grand nombre de relations observées en pratique (comme la relation entre la densité d'exposition et la probabilité de survenue d'un événement),
- les variables explicatives introduites peuvent être de type qualitatif (dichotomique) ou quantitatif,
- le coefficient β permet d'estimer la force de l'association entre la maladie et la variable étudiée. Par exemple, dans les analyses étudiant la probabilité de survenue d'un événement en fonction de la présence ($x = 1$) ou de l'absence ($x = 0$) d'une exposition, on peut montrer que le coefficient β est égal au logarithme du rapport des cotes d'exposition (*odds ratio*), donc :

$$\beta = \text{Ln}(\text{odds ratio}) \text{ et } \text{odds ratio} = e^{\beta},$$

- le modèle logistique se prête aisément à des analyses multivariées. On peut ainsi prédire la probabilité de survenue d'un événement en fonction de la valeur de plusieurs variables $x_1, x_2, \dots, x_j$ (de type qualitatif ou quantitatif) :

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_j x_j)}}.$$

voir : rapport de cotes, régression logistique, variable qualitative, variable quantitative.

Modèle multiplicatif

voir : multiplicatif.

Modificateur de l'effet

voir : interaction.

Mois-traitement

voir : D.D.D., densité d'incidence, personnes-temps.

Monographie

voir : résumé des caractéristiques du produit.

Multicentrique (*multicentre*)

se dit d'une recherche (étude ou essai) réalisée dans des sites différents et donc par plus d'un investigateur, selon un protocole et des modalités identiques.

voir : investigateur.

Multiplicatif (*multiplicative*)

adjectif caractérisant une association de deux ou plusieurs facteurs produisant un effet d'intensité supérieure à la somme des effets de chacun de ces facteurs considérés isolément.

voir : additif, synergie.

Naturalistique

anglicisme dont l'emploi est impropre en français, signifiant en conditions naturelles, en conditions réelles ou dans le cadre d'une relation normale de soin.

voir : observationnel, relation normale de soin.

Nocebo

voir : effet placebo.

Nombre attendu (*expected number*)

nombre de cas d'un événement que l'on s'attend à voir survenir dans une population au cours d'une période donnée.

Il se calcule en multipliant le nombre n d'unités de surveillance dans cette population (nombre de sujets, nombre de périodes à risque, etc.) par la probabilité p de survenue de l'événement pour chaque unité considérée.

Exemple : si l'incidence annuelle du syndrome de Guillain-Barré est de 30 par million d'habitants, le nombre attendu chez 500 000 sujets au cours d'une période d'un mois sera (en supposant le taux d'incidence constant au cours du temps) de :

$$500\,000 \times (30/1\,000\,000) \times 1/12 = 1,25.$$

Le nombre de cas qui sera réellement observé dans l'échantillon étudié pourra différer, de manière plus ou moins importante, du nombre attendu. Cette dispersion autour de la valeur attendue peut être prédite par un modèle de probabilité adéquat. Par exemple, l'intervalle de pari bâti autour du nombre attendu définit l'ensemble

des valeurs du nombre de cas ayant une probabilité donnée d'être observées.

Le nombre attendu de cas (noté np , m ou λ) est la base des calculs de probabilité par l'équation de Poisson.

voir : comparaison attendu-observé, intervalle de pari, loi de Poisson.

Nombre de cas attribuables (*attributable number of cases*)

nombre de cas d'un événement dont la survenue dans une population est en rapport avec l'exposition à un facteur de risque donné.

Il se calcule en multipliant la différence du risque entre exposés et non-exposés par le nombre de sujets exposés dans une population :

$$n_A = (R_E - R_{NE}) \times n_E.$$

Le nombre de cas attribuables peut également se calculer à partir de la valeur du risque de référence R_{NE} (risque mesuré chez les non-exposés ou dans la population générale si l'impact du facteur étudié est faible dans cette population) et de celle du risque relatif :

$$n_A = R_{NE} \times (RR - 1) \times n_E,$$

ou, si le risque relatif est estimé par un rapport de cotes (*odds ratio*) :

$$n_A = R_{NE} \times (OR - 1) \times n_E.$$

Le nombre de cas attribuables permet d'estimer le nombre de cas qui seraient évités dans une population par la suppression du facteur de risque considéré (par exemple, le retrait du marché d'un médicament).

Exemple : si le risque d'agranulocytose au cours d'un traitement par un médicament est de 60 par million pour une période de un an, tandis que le risque de référence est de 5 par million et par an, le nombre de cas attribuables à ce médicament est, sur la base de 300 000 sujets traités pendant un an de :

$$[(60/1\ 000\ 000 - (5/1\ 000\ 000))] \times 300\ 000 = 16,5.$$

voir : différence de risque, fraction étiologique du risque dans la population, rapport de cotes, risque relatif.

Nombre de sujets nécessaires (*required sample size*)

nombre de sujets qu'il convient d'inclure dans une étude étiologique ou comparative (essai clinique, cohorte, cas-témoins), pour garantir, au minimum, une probabilité donnée (appelée puissance) de rejeter, au moyen d'un test statistique, l'hypothèse nulle testée, si celle-ci s'avère fausse.

Le calcul d'un nombre de sujets nécessaires suppose de fixer précisément l'hypothèse nulle testée et l'hypothèse alternative ainsi que le type de test statistique envisagé et le niveau d'erreur de première espèce que l'on accepte.

Le choix d'un test statistique unilatéral aboutit généralement à une taille d'échantillon plus faible que dans le cas d'un test bilatéral.

Les calculs de nombres de sujets nécessaires sont le plus souvent dérivés des tests statistiques basés sur l'approximation normale. Cependant, si le nombre attendu d'événements dans l'un des groupes est faible (inférieur à 15), un calcul basé sur la distribution binomiale ou l'approximation de Poisson est bien préférable.

voir : approximation normale, loi binomiale, loi de Poisson, nombre attendu, puissance, risque de première espèce.

Non compliant

voir : observance.

Non décrit

voir : décrit.

Non observant

voir : observance.

Normal

voir : approximation normale, loi normale, relation normale de soin.

Notification (*report, reporting*)

désigne soit un cas d'événement indésirable rapporté par un observateur (généralement un professionnel de santé) à un système de surveillance (*report, case report*), soit le fait de rapporter un cas à ce système (*reporting*).

voir : notification spontanée.

Notification facilitée

voir : notification spontanée.

Notification spontanée (*spontaneous reporting*)

méthode de surveillance passive reposant sur le regroupement, à l'échelon d'un territoire, des cas d'effets indésirables d'un médicament déclarés postérieurement à son autorisation de mise sur le marché.

La population surveillée inclut théoriquement l'ensemble des patients traités par le médicament dans le territoire géographique considéré.

Dans la notification spontanée, l'observateur d'un effet indésirable est censé en faire part à une structure de surveillance clairement identifiée et, si possible, unique. Ceci suppose que cet observateur détecte l'effet indésirable, connaisse la structure de surveillance et soit convaincu de l'intérêt de lui signaler les cas d'effets indésirables qu'il observe.

La méthode repose donc sur la seule motivation de l'observateur (d'où le nom de spontanée) et est, de ce fait, sujette à de nombreux biais, en particulier de sélection.

Même si la déclaration des effets indésirables est obligatoire dans certains pays (la France, notamment), la notification spontanée réalise exceptionnellement une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus. Elle ne fournit, par ailleurs, aucune information directe sur la taille de la population traitée par le médicament, ses caractéristiques et les conditions de traitement (dose, durée, traitements associés, etc.) ; ceci rend difficile le calcul d'un taux d'incidence ou la mise en évidence de facteurs de risque. Du fait de la taille de la population surveillée, du grand nombre d'observateurs potentiels et d'une notification *a priori* préférentielle des effets indésirables nouveaux ou graves, la notification spontanée reste cependant irremplaçable comme moyen d'identification précoce d'effets indésirables inconnus jusque-là (rôle d'alerte).

Dans certains cas, le mode de surveillance peut reposer sur un système de recueil moins aléatoire : envoi préalable de fiches de recueil à des prescripteurs, visites ou appels réguliers de ces prescripteurs, constitution d'un réseau télématique ou informatique, identification des médicaments à surveiller en priorité. On parle alors parfois de notification facilitée ou suscitée (*suscited, prompted reporting*).

Le terme de notification spontanée est cependant à conserver pour désigner toute méthode de surveillance prospective d'une population ne garantissant pas l'exhaustivité du recueil des cas survenus et ne renseignant pas directement sur les caractéristiques et la taille de la population exposée.

voir : coefficient de sous-notification, sous-notification.

Observance (*compliance*)

respect par un malade des règles d'utilisation d'une thérapeutique, médicamenteuse ou non, qu'il est supposé suivre.

Ces règles lui sont généralement transmises dans le cadre d'une prescription faite par un médecin, bien que certains auteurs étendent la définition aux recommandations faites par le pharmacien qui a délivré le médicament ou mentionnées sur la notice d'emploi de la spécialité.

Un malade est dit observant (en anglais : *compliant*) si son comportement ne s'écarte pas significativement de ce qui était recommandé et non-observant (*non-compliant*) dans le cas contraire.

La connaissance parfaite de l'observance, parfois difficile en pratique, est fondamentale pour caractériser l'exposition d'une population et interpréter certaines inefficacités thérapeutiques ou effets indésirables.

Il est impropre d'utiliser, en français, le terme de *compliance* ; de même, on parlera d'un malade observant et non d'un malade compliant.

voir : autorisation de mise sur le marché, résumé des caractéristiques du produit.

Observationnel

voir : étude observationnelle.

Odds

terme anglais d'origine turfiste se traduisant en français par cote (voir ce terme).

Odds ratio

bien que l'usage ait consacré l'emploi du terme anglais *odds ratio*, il convient d'utiliser, en français, l'expression rapport de cotes (voir ce terme).

Ouvert

voir : population dynamique.

Panel (*panel*)

terme anglais signifiant liste et désignant un échantillon de sujets (généralement représentatifs d'une population plus vaste) constitué pour les besoins d'une enquête, en général prolongée ou permanente.

Par exemple, en pharmaco-épidémiologie, on utilise des panels de consommateurs ou de prescripteurs pour étudier les modes de consommation ou de prescription des médicaments.

voir : biais de sélection, étude de consommation, population-source, sondage.

Paradoxe de Simpson (*Simpson's paradox*)

forme particulière et extrême du biais de confusion dans laquelle le sens de l'estimation change selon que l'on prend ou non en compte un facteur de confusion.

Par exemple, dans une étude cas-témoins menée sur 200 cas et 200 témoins, on retrouve 23 cas et 39 témoins respectivement exposés à un médicament ; la valeur brute du rapport de cotes (odds ratio ou OR) est de $(23 \times 161) / (39 \times 177) = 0,54$. Cet effet apparemment protecteur de l'exposition n'est pourtant pas retrouvé dans le sous-groupe des femmes (150 cas et 50 témoins) : $OR = (8 \times 48) / (2 \times 142) = 1,35$ ni dans celui des hommes (50 cas et 150 témoins) : $OR = (15 \times 113) / (37 \times 35) = 1,31$. Ceci s'explique par le fait que le sexe joue, dans cette étude, le rôle d'un facteur de confusion et apparaît fortement lié à la fois à la maladie (75 % des cas sont des femmes) et à l'exposition (le taux d'exposition est de 30 % chez les hommes contre 5,3 % chez les femmes).

Le paradoxe de Simpson (qui n'a rien d'un paradoxe en ce sens qu'il n'est que l'expression caricaturale et attendue d'un biais de confusion majeur non contrôlé) est également à redouter lors de méta-analyses d'études épidémiologiques qui n'ont pas pris en compte les mêmes facteurs de confusion.

voir : biais de confusion, méta-analyse.

Pêche à la ligne (*fishing expedition*)

étude dans laquelle ni l'objectif, ni le type d'information recherchée ne sont définis au préalable de manière précise.

On parlera ainsi d'étude "pêche à la ligne" pour une cohorte consistant à suivre pendant une durée arbitrairement fixée, un nombre de sujets, lui-même arbitrairement fixé, à la recherche d'éventuels effets indésirables dont on ignore, *a priori*, le type, la fréquence, la gravité et les conditions de survenue.

Le terme de "pêche à la ligne" a une connotation un peu méprisante que n'a pas celui d'"étude exploratoire".

voir : étude exploratoire.

Perdus de vue (*loss to follow-up, lost to follow-up*)

dans une étude prospective (essai clinique, étude de cohorte), sujets dont le suivi n'est pas allé jusqu'au terme prévu ; ceci interdit de savoir s'ils ont ou non présenté l'événement considéré durant la période de suivi initialement fixée.

Au sens strict, il convient de considérer également comme perdu de vue tout sujet pour lequel on possède des informations sur son devenir ultérieur mais dont l'exhaustivité et la fiabilité ne correspondent pas aux critères de qualité prévus par le protocole.

voir : attrition, censure, suivi.

Période de latence (*latent period, latency period*)

intervalle de temps séparant le début d'une exposition à un facteur

de risque et la survenue d'un événement.

L'expression période de latence a généralement un sens plus restrictif que délai d'apparition, dans le sens où elle implique pratiquement une relation de cause à effet entre l'exposition et l'événement : le terme de latence (*latency*) désigne en effet le caractère quiescent (*latent*) d'un processus déclenché par l'exposition qui ne s'exprimera que tardivement.

voir : délai d'apparition.

Personnes-années

voir : personnes-temps.

Personnes-jours

voir : personnes-temps.

Personnes-mois

voir : personnes-temps.

Personnes-temps (*person-time*)

somme des temps de suivi de chacun des membres d'une population, généralement utilisée pour exprimer le dénominateur d'un taux d'incidence.

Ce mode d'expression est particulièrement intéressant quand la durée de suivi varie selon les sujets. Les unités utilisées peuvent être des personnes-années (*person-years*), personnes-mois (*person-months*), personnes-semaines (*person-weeks*) ou personnes-jours (*person-days*).

En pharmacovigilance, dans les calculs basés sur les données de notification spontanée, il est classique de considérer plutôt la durée de traitement que celle de suivi et de parler de jours-traitement (*treatment-days, days of treatment*), de mois-traitement (*treatment-*

months, months of treatment) ou d'années-traitement (*treatment-years, years of treatment*).

Exemple : 12 cas pour 100 000 mois-traitement signifie que, pour la période et la région considérées, 12 cas d'un événement ont été rapportés dans une population pour une durée de traitement cumulée par le médicament étudié de 100 000 mois. Ceci ne préjuge en rien des durées de traitement individuelles : 100 000 mois-traitement pouvant correspondre à 100 000 sujets traités un mois, à 3,04 millions de sujets traités un jour, à 8 333 sujets traités un an ou, plus vraisemblablement, à des durées de traitement variables selon les sujets.

voir : densité d'incidence, notification spontanée, temps populationnel.

Pharmacocinétique (*pharmacokinetics*)

branche de la pharmacologie ayant pour objet l'étude descriptive, qualitative et quantitative, du devenir des médicaments dans les organismes vivants (homme, animal).

La pharmacocinétique s'intéresse à l'évolution des concentrations d'un médicament et de ses métabolites éventuels dans le sang et certains autres tissus biologiques après (ou au cours de) son administration.

voir : pharmacologie.

Pharmacodépendance (*dependence*)

"ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substance(s) psychoactive(s) devient hautement prioritaire.

Les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la substance en cause et sa recherche permanente.

Les facteurs déterminants de la pharmacodépendance et les problèmes qui en découlent peuvent être biologiques, psychologiques ou sociaux. L'état de dépendance n'est pas forcément nocif en lui-même mais peut aboutir à l'auto-administration de la substance en cause à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes sociaux et de santé publique" (7).

Le terme de pharmacodépendance tend de plus en plus à être remplacé par celui de dépendance.

Pharmacodynamique (*pharmacodynamic*)

relatif à l'action des médicaments.

La pharmacodynamie (*pharmacodynamics*) a pour objectif de décrire, quantifier et expliquer l'ensemble des effets induits par un médicament chez un organisme vivant.

voir : effet pharmacodynamique, pharmacologie.

Pharmaco-économie (*pharmacoeconomics*)

évaluation de l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament.

L'évaluation pharmaco-économique peut être conduite avant la mise sur le marché d'un médicament (études prédictives, *predictive studies*) ou postérieurement, avec ou sans comparaison à une autre stratégie. Elle peut ainsi faire appel à des modèles de prédiction, à des essais cliniques explicatifs ou pragmatiques ou à des études épidémiologiques observationnelles.

voir : étude coût-bénéfice, étude coût-efficacité.

Pharmaco-épidémiologie (*pharmacoepidemiology*)

discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, généralement sur

de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments.

Même si des études expérimentales se révèlent parfois indispensables, l'approche pharmaco-épidémiologique est généralement observationnelle en ce sens qu'elle se fixe pour objectif de décrire la réalité telle qu'elle est, en évitant, autant que faire se peut, de la modifier par la mise en place de l'étude projetée.

Ceci peut s'appliquer tant aux approches descriptives (décrire un phénomène ou estimer un risque dans le contexte de la réalité) qu'aux approches étiologiques (déterminer dans quelle mesure un médicament est susceptible d'augmenter un risque dans les conditions réelles de son utilisation).

voir : épidémiologie, étude observationnelle, expérimental.

Pharmacogénétique (*pharmacogenetics*)

étude de la variation des effets ou de la pharmacocinétique des médicaments en fonction des caractéristiques génétiques d'un organisme vivant.

La majorité des sites d'action et de transformation des médicaments étant soumis à un déterminisme génétique, un polymorphisme peut être à l'origine de grandes variations, selon les individus, dans le métabolisme ou la réponse à un médicament donné.

Exemple : une hydroxylase impliquée dans le métabolisme oxydatif d'un médicament donné peut exister, selon les sujets, sous forme à haute ou faible activité. Ceci permettra de distinguer dans une population les sujets dits hydroxylateurs rapides (ou intensifs) du médicament et ceux dits hydroxylateurs lents. L'administration de la même dose entraînera, a priori, un effet plus faible et/ou moins prolongé chez les premiers.

voir : effet, métabolite, pharmacocinétique.

Pharmacologie (*pharmacology*)

discipline ayant pour objet l'étude des interactions entre les médicaments et les organismes vivants.

Le terme d'interaction doit être compris comme englobant l'influence d'un médicament sur un organisme vivant (pharmacodynamie, effet thérapeutique) et celle d'un organisme vivant sur le médicament (pharmacocinétique, métabolisme).

La pharmacologie clinique s'intéresse au devenir, aux effets et à l'usage des médicaments chez l'homme.

voir : médicament, pharmacocinétique, pharmacodynamique.

Pharmacosurveillance (*pharmacosurveillance*)

terme d'origine anglaise, en voie de disparition, synonyme de pharmacovigilance avec un sens généralement limité à la surveillance populationnelle qui n'inclut donc pas les autres aspects de l'activité de la pharmacovigilance.

voir : pharmacovigilance.

Pharmacovigilance (*pharmacovigilance*)

discipline ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments.

Le terme de pharmacovigilance a remplacé (y compris en langue anglaise) ceux de *post-marketing surveillance* et de *pharmacosurveillance*.

Les outils de la pharmacovigilance peuvent être cliniques, épidémiologiques, expérimentaux (exemple : tentative de reproduction chez l'animal d'un effet indésirable pour en comprendre le mécanisme) ou diagnostiques (méthodes d'imputabilité).

Le but ultime de la pharmacovigilance est l'amélioration du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés, que ce soit à l'échelon individuel (choisir le traitement le mieux adapté à un patient donné) ou populationnel (maintenir ou non un médicament

sur le marché, informer les prescripteurs de ses risques potentiels, etc.).

Les fonctions et l'organisation de la pharmacovigilance française ont été fixées par le Décret n° 82-682 du 30 juillet 1982 puis, plus récemment, par le Décret n° 95-278 du 13 mars 1995.

voir : imputabilité, rapport bénéfice/risque.

Phase IV (*Phase IV*)

qualificatif utilisé pour désigner toute étude ou essai d'un médicament mené(e) après l'octroi de son autorisation de mise sur le marché et dans les conditions (indication, dose, durée, etc.) fixées par celle-ci.

Le terme de Phase IV, contrairement à ceux de Phases I, II et III, ne préjuge donc ni d'un objectif, ni d'une méthode. Il fait référence à une situation administrative, la période post-A.M.M. On doit donc parler plutôt d'études ou essais en Phase IV que de Phase IV.

voir : autorisation de mise sur le marché, essai en Phase IV.

Placebo (*placebo*)

substance, forme pharmaceutique ou tout autre traitement présenté(e) comme efficace alors qu'il est dénué d'activité.

Un placebo peut cependant être à l'origine d'une amélioration de l'état de santé ou de bien-être d'un malade (effet placebo, *placebo effect*) ou d'une manifestation indésirable (effet nocebo, *nocebo effect*).

Quand elle est possible, l'utilisation d'un placebo par l'un des groupes comparés d'un essai clinique (groupe placebo, *placebo group*) permet d'estimer l'importance des effets induits par la prescription, son environnement ou le fait de participer à une recherche ; on dispose ainsi d'une référence optimale pour la quantification des effets du médicament étudié.

voir : effet placebo, essai comparatif.

Plan expérimental

voir : expérimental.

Population, groupe de référence (*reference population, reference group*)

ensemble de sujets non exposés au facteur de risque étudié et, dans l'idéal, parfaitement semblables à ceux du groupe exposé quant à leurs autres caractéristiques.

Le groupe de référence sert à estimer un risque de référence qui sera comparé au risque absolu mesuré chez les exposés. Les membres du groupe de référence devraient, dans l'idéal, être sélectionnés par tirage au sort à partir de la même population-source que celle dont est issu le groupe exposé.

Quand cela n'est pas possible, ce qui est généralement le cas en pharmaco-épidémiologie, on devra vérifier la comparabilité des groupes vis-à-vis des principales variables pouvant biaiser la mesure et la comparaison envisagée.

voir : biais de sélection, différence de risque, risque relatif.

Population-cible (*target population*)

terme utilisé dans deux sens différents pour désigner soit :

- la population visée par une intervention de santé publique, en particulier celle susceptible de recevoir un traitement donné. Cette population-cible ne se superpose pas forcément à la population réellement traitée qui est la population rejointe,
- la population à laquelle il est licite d'extrapoler les résultats d'une étude ou d'une estimation faite dans un échantillon.

voir : inférence, population rejointe.

Population dynamique (*dynamic population*)

population dont la composition change au cours du temps du fait d'un renouvellement, partiel ou total, des sujets qui la composent.

Le terme de population ouverte (*open population*) a le même sens mais celui de population dynamique doit être préféré.

voir : dynamique.

Population exposée

voir : exposé.

Population fermée (*closed population*)

population (par exemple, une cohorte) dont l'effectif n'est pas renouvelé durant la période d'étude.

Le nombre des sujets qui la composent tend donc à diminuer avec le temps (du fait des morts naturelles, des perdus de vue, etc.) et leur âge moyen à augmenter.

La définition n'implique pas forcément que les sujets soient tous inclus à la même date mais qu'il n'y a plus de recrutement une fois l'effectif, prévu au départ, atteint.

Fermé est, en ce sens, synonyme de fixe bien que ce terme puisse être utilisé dans des contextes différents.

voir : cohorte, fixe, population dynamique.

Population générale (*general population*)

population définie géographiquement et non en fonction de ses autres caractéristiques.

Il peut s'agir des habitants d'une ville, d'une région, d'un pays. Cette population, généralement hétérogène, peut inclure des sujets ayant des caractéristiques très différentes. Un risque, un taux d'incidence ou de prévalence estimé dans la population générale peut ainsi être très éloigné de celui qui serait mesuré dans un groupe de référence *ad hoc*.

voir : population de référence, risque de référence.

Population ouverte

voir : population dynamique.

Population rejointe (*joint population*)

population ayant réellement bénéficié d'une action de santé publique (par exemple, la population d'un pays dans laquelle un test de dépistage a été pratiqué).

En pharmaco-épidémiologie, la population rejointe désigne généralement la population effectivement traitée par un médicament ; celle-ci peut différer de la population-cible visée par les indications officielles accordées à ce médicament.

voir : population-cible.

Population-source (*source population*)

population dont sont issus les sujets d'une étude.

La population-source peut être définie par une aire géographique (ville, région, pays), elle est dans ce cas superposable à la population générale, par une caractéristique socio-démographique, la présence d'une maladie, le fait d'être traité par un médicament, etc.

Quand les résultats d'une mesure faite dans un groupe de sujets issus d'une population donnée sont extrapolés à l'ensemble de cette population, la population-source se superpose à la population-cible.

voir : biais de sélection, population-cible, population générale, sondage.

Posologie (*dosage*)

"indication de la quantité totale d'un médicament à administrer à un malade, en une ou plusieurs fois, estimée selon son âge, son poids, le type et la gravité de l'affection qu'il présente." (dictionnaire Robert).

A la différence de la dose, qui représente une quantité globale de médicaments pour une unité de traitement, la posologie définit également l'éventuelle répartition chronologique de cette dose.

On dira, par exemple, une dose quotidienne de trois comprimés et une posologie d'un comprimé le matin et de deux au coucher.

voir : dose.

Posologie quotidienne moyenne

voir : dose quotidienne moyenne.

Posologie quotidienne standardisée

traduction française de *defined daily dose* ou D.D.D. (voir ce terme).

Post-marketing surveillance

voir : pharmacovigilance.

Potentialisation

voir : interaction, synergie.

Pragmatique (*pragmatic*)

"qui est adapté à l'action sur le réel, qui est susceptible d'applications pratiques, qui concerne la vie courante" (dictionnaire Robert).

Dans le cadre de l'évaluation d'un médicament, un critère de jugement, un essai ou une étude sont qualifiés de pragmatiques s'ils se rapprochent de la relation normale ou habituelle de soin.

Par exemple, pour un essai clinique, un critère d'inclusion, un critère de jugement seront dits pragmatiques s'ils sont basés sur l'examen clinique ou le bilan habituellement pratiqués lors de la prescription du médicament étudié.

Pragmatique n'est pas synonyme d'observationnel en ce sens qu'une évaluation pragmatique peut être faite dans le cadre d'un plan expérimental, comme c'est, par exemple, le cas pour l'essai pragmatique.

voir : essai pragmatique, étude observationnelle, relation normale de soin.

Précurseur (*pro-drug*)

médicament, généralement peu ou non actif en lui-même, donnant naissance, dans l'organisme, à un métabolite actif responsable de la plus grande partie ou de la totalité de l'effet thérapeutique.

Le terme de pro-drogue est parfois utilisé comme traduction littérale et impropre de *pro-drug*.

voir : métabolite.

Prescription Event Monitoring, P.E.M.

voir : essai croisé, étude croisée.

Prévalence (*prevalence*)

nombre de cas d'un événement recensés dans une population au cours d'une période de temps donnée.

La prévalence d'une maladie inclut les cas survenus au cours de cette période (cas incidents) et les cas survenus antérieurement mais non guéris.

La prévalence mesurée dans une population est donc toujours supérieure à l'incidence sauf si la durée d'évolution de la maladie est très courte et tend vers zéro ; dans ce cas, prévalence et incidence sont identiques.

En langage courant, le terme prévalence est souvent utilisé pour désigner un taux de prévalence (*par exemple, une prévalence de 8 pour 1 000*).

voir : cas, étude transversale, prévalence instantanée, taux de prévalence.

Prévalence instantanée (*point prevalence*)

nombre de cas prévalents recensés dans une population au cours d'un intervalle de temps très court, tendant vers 0.

voir : étude transversale.

Principe actif (*active ingredient, active principle*)

substance qui est responsable de tout ou partie de l'efficacité d'un médicament.

voir : effet pharmacodynamique, effet thérapeutique, médicament.

Probabilité (*probability*)

fréquence relative définissant le nombre de fois qu'un événement est attendu se produire ou une hypothèse se vérifier au cours d'un grand nombre de tentatives, tendant vers l'infini.

Une probabilité s'exprime généralement sous la forme d'une proportion, pouvant varier de 0 à 1, parfois transformée en pourcentage (de 0 à 100 %).

voir : fréquence, risque.

Probabilité *a posteriori*

voir : théorème de Bayes.

Probabilité *a priori*

voir : théorème de Bayes.

Probabilité conditionnelle (*conditional probability*)

probabilité dont la valeur est modifiée selon que l'on prend ou non en compte une information ou un résultat donné(e).

Exemple : "quelle est la probabilité que ce sujet consomme des benzodiazépines sachant qu'il est traité (ou n'est pas traité) par antidépresseurs" ?

La théorie des probabilités conditionnelles a été formalisée par le théorème de Bayes dans lequel la probabilité *a priori* (estimée avant l'analyse d'un dossier, d'un cas ou d'une situation) est multipliée par un ou plusieurs coefficient(s) de vraisemblance (*likelihood ratio*) calculé(s) à partir des données dont on dispose pour l'analyse.

voir : probabilité, théorème de Bayes.

Processus de Poisson (*Poisson process*)

situation dans laquelle la probabilité de survenue d'un événement peut être décrite par une loi de Poisson.

Indépendamment des conditions générales d'application de la loi de Poisson (nombre de tentatives tendant vers l'infini et probabilité de succès tendant vers zéro), tout phénomène satisfaisant aux trois conditions suivantes correspond à un processus dit de Poisson :

- au cours de chacun des intervalles de temps unitaires d'une période d'observation, l'événement considéré peut se produire une fois et une seule ou ne pas se produire,
- la probabilité que cet événement se produise au cours d'un intervalle de temps est indépendante du fait qu'il se soit, ou non, produit au cours des intervalles précédents (processus sans mémoire),
- la probabilité que cet événement se produise au cours d'un intervalle de temps donné est indépendante du rang chronologique de cet intervalle.

voir : loi de Poisson.

Pro-drogue

voir : précurseur.

Prolectif (*prolective*)

terme peu usité désignant une étude, quel qu'en soit le type (cohorte ou cas-témoins), s'intéressant à des événements susceptibles de survenir postérieurement à la date de sa mise en place.

Le protocole étant bâti avant la survenue des événements, le chercheur a donc la possibilité de l'adapter aux besoins spécifiques de l'étude.

voir : historique, prospectif, rétrolectif.

Promoteur (*sponsor*)

personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche (étude ou essai) et est intéressée par ses résultats.

voir : investigateur.

Proportion (*proportion*)

nombre de sujets présentant une caractéristique donnée divisé par le nombre total de sujets de la population étudiée.

La valeur d'une proportion peut varier de 0 à 1. Une proportion peut être convertie en pourcentage par multiplication par 100 % ou en taux par multiplication par une puissance de 10.

Par exemple, 16 cas observés, au cours d'une année, dans un échantillon de 827 sujets équivaut à une proportion de $16/827 = 0,0193$ à 1,93 % ou à un taux d'incidence annuel de 19,3 pour 1 000.

voir : taux.

Propre-témoin

voir : cas-propre-témoin, essai croisé.

Prospectif (*prospective*)

littéralement : qui concerne l'avenir.

Ce terme qualifie toute étude dans laquelle on suit, à partir d'une date donnée, une population pour identifier des événements susceptibles de survenir postérieurement. Un suivi de cohorte est donc par essence prospectif.

On utilise parfois le terme, apparemment redondant, de cohorte prospective pour désigner une cohorte dans laquelle les sujets seront identifiés et inclus postérieurement à la date de mise en place de l'étude et suivis vers le futur. Cohorte prospective (*prospective study*) s'oppose alors à cohorte historique et ambispective. Pour plusieurs auteurs, le terme de cohorte contemporaine (*concurrent cohort*) est préférable.

voir : ambispectif, cohorte, contemporain, historique, prolectif.

Protocole (*protocol*)

"document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques d'un essai et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré"(1).

La définition ci-dessus peut également s'appliquer aux études épidémiologiques, y compris observationnelles.

L'existence d'un protocole (qui formalise une démarche pour la rendre reproductible par plusieurs observateurs) ne signifie pas forcément que l'on introduit une contrainte et que l'on entre donc dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat. Ce sera le cas si le protocole impose *a priori*, pour les besoins de l'étude, un élément supplémentaire de nature à modifier la relation normale de soin ou le cours naturel des événements.

voir : contrainte, loi Huriet-Sérusclat, relation normale de soin.

Puissance, puissance statistique (*power, statistical power*)

probabilité qu'un test statistique rejette, au profit d'une hypothèse alternative au préalable spécifiée, l'hypothèse nulle testée si celle-ci est fausse.

La puissance est la probabilité complémentaire du risque de deuxième espèce ou risque β (puissance = $1-\beta$).

La puissance définit, par exemple, l'aptitude d'un test statistique à détecter une différence, si celle-ci existe, à partir d'une mesure pratiquée dans deux ou plusieurs groupes.

Exemple : si l'on veut détecter une différence d'au moins un facteur 2 entre la valeur de deux risques, le choix d'une puissance de 0,8 ($\beta = 0,2$) signifie que l'on se donne 80 chances sur 100 de détecter cette différence si elle existe en réalité.

Pour un type de test donné, la puissance dépend de l'ampleur de la différence que l'on prétend détecter, du risque de première espèce choisi et du nombre de sujets inclus dans l'étude.

voir : nombre de sujets nécessaires, risque de deuxième espèce.

QALY

acronyme de *quality adjusted life years*.

Une estimation en QALYS pondère le nombre d'années de vie gagnées par la qualité de vie du sujet durant cette période.

Ainsi, une stratégie assurant une durée de survie plus courte mais de meilleure qualité qu'une autre peut se révéler supérieure dans une comparaison exprimée en QALYS.

Pour plusieurs types d'affections, en cardiologie et cancérologie notamment, des scores permettent, en prenant en compte la gêne ressentie par le patient, de convertir une durée de survie en nombre de QALYS.

L'expression en QALYS est, en particulier, utilisée dans les études coût-utilité (voir ce terme).

Randomisation

terme anglais souvent utilisé de façon impropre en français pour désigner un tirage au sort.

Il est à noter que *randomisation* est lui-même dérivé du vieux français à *randon*, ayant donné naissance à randonnée, et qui désignait la course imprévisible d'une bête soudainement lâchée.

voir : tirage au sort.

Rapport

- division d'une quantité par une autre quantité (*ratio*).

Il s'agit donc d'un terme très général qui peut, par exemple, exprimer la taille relative de deux populations (rapport sujets âgés/sujets jeunes, rapport hommes/femmes ou *sex ratio*).

A la différence d'un taux ou d'une proportion, un rapport peut diviser deux mesures effectuées sur des populations différentes (exemples : rapport de deux taux d'incidence *incidence rate ratio*, de deux risques *risk ratio*, de deux cotes *odds ratio*, ou deux quantités de natures différentes : rapport du nombre de notifications d'effets indésirables aux chiffres de vente d'un médicament.

- indépendamment de sa signification mathématique, rapport (*report*) est utilisé en pharmacovigilance pour désigner un document de synthèse sur un problème (rapport d'enquête, rapport de cas d'effet indésirable, etc.)

voir : notification, rapport de cotes, rapport hommes/femmes.

Rapport attendu-observé

voir : comparaison attendu-observé.

Rapport bénéfice/risque (*benefit /risk ratio*)

prise en considération du bénéfice thérapeutique (observé ou escompté) pour juger du caractère, acceptable ou non, du risque encouru avec une stratégie thérapeutique, médicamenteuse ou non. Cette démarche peut s'appliquer à l'échelon individuel (caractère acceptable ou non d'une stratégie pour un malade donné) ou à l'échelon populationnel en comparant, pour un ensemble de sujets, les résultats observés ou attendus en termes de bénéfice thérapeutique et de risque d'effet indésirable.

Si le bien-fondé de la notion de rapport bénéfice/risque est évident, il est en revanche souvent abusif de lui conférer une signification mathématique du fait de la difficulté d'exprimer le bénéfice et le risque en unités cohérentes pour une comparaison.

voir : bénéfice thérapeutique, rapport.

Rapport comparatif de mortalité

voir : standardisation.

Rapport comparatif d'incidence

voir : standardisation.

Rapport de confusion (*confounding ratio*)

rapport de la valeur brute (non ajustée) d'un risque relatif ou d'un rapport de cotes (*odds ratio*) à la valeur de ce paramètre après ajustement sur un facteur estimé confondant.

La valeur de ce rapport vise à quantifier l'importance de la confusion induite par ce facteur (un rapport égal à 1 indiquant une absence de confusion).

Exemple : une étude de cohortes comparant le risque de thrombose

veineuse de deux types de contraceptifs oraux, a permis d'estimer un risque relatif de 3,2. Après ajustement sur l'âge, la valeur de ce risque relatif est de 1,7. Le rapport de confusion, égal à $3,2/1,7 = 1,9$, indique que l'âge agit, dans cette étude, comme facteur de confusion.

voir : ajustement, biais de confusion, brut.

Rapport de cotes (*odds ratio*)

rapport de deux cotes.

Une cote est, elle-même, le rapport d'une probabilité à sa probabilité complémentaire. Ainsi, si p_1 et p_2 sont deux proportions (de sujets malades, de sujets exposés, etc.) ou deux risques mesurés dans deux groupes de sujets, le rapport de cotes (*odds ratio*) correspondant est :

$$OR = \left(\frac{p_1}{1 - p_1} \right) / \left(\frac{p_2}{1 - p_2} \right).$$

On voit que si p_1 et p_2 sont faibles, $(1 - p_1)$ et $(1 - p_2)$ deviennent très proches de 1 ; dans ce cas, le rapport de cotes ne diffère donc pratiquement pas du rapport des proportions ou des risques p_1/p_2 .

Le rapport de cotes, comme le rapport de deux proportions ou de deux risques (risque relatif), est une mesure d'association entre deux variables dichotomiques (exemple : l'exposition à un facteur et la survenue d'une maladie).

Le rapport de cotes est très utilisé en épidémiologie et pharmaco-épidémiologie, pour trois raisons principales :

- à la différence du risque relatif, il est calculable aussi bien dans le cadre d'une étude prospective (cohorte) que dans celui d'une étude rétrospective (cas-témoins),
- il est possible de l'estimer et de l'ajuster au moyen de modèles mathématiques très utilisés comme le modèle logistique,
- quand la probabilité de survenue de l'événement (le risque) est faible, le rapport de cotes ne diffère pratiquement pas du risque

relatif correspondant et constitue donc une approximation satisfaisante ou très bonne de ce dernier (voir ci-dessous).

Dans une étude cas-témoins, il est habituel de calculer le rapport des cotes d'exposition au facteur étudié chez les cas et les témoins :

	Cas	Témoins
Exposés	a	b
Non-exposés	c	d

$$\text{Rapport de cotes} = (a / c) / (b / d) = \frac{ad}{bc}.$$

Ce rapport quantifie la force de l'association entre l'exposition et la présence de la caractéristique ou de la maladie identifiant les cas. De plus, si l'événement auquel on s'intéresse est rare, le rapport de cotes constitue une bonne estimation du risque relatif.

On voit dans le tableau ci-dessus que dans le cadre d'une étude de cohorte, le risque relatif se calculerait par :

$$RR = \frac{a / a + b}{c / c + d},$$

et le rapport des cotes d'exposition chez les malades et les non malades par :

$$\frac{ad}{bc}$$

Si les deux risques comparés sont faibles, a et c sont petits devant b et d ce qui permet d'écrire :

$$RR \cong \frac{a / b}{c / d}, \text{ soit : } \frac{ad}{bc}.$$

On peut donc conclure, dans ce cas, à l'équivalence du risque relatif et du rapport de cotes.

voir : cas-témoins, cote, régression logistique, risque relatif.

Rapport de risques (*risk ratio*)

rapport de deux risques, généralement estimés dans des populations différentes.

Le rapport du risque estimé chez les exposés (risque absolu) au risque estimé chez les non-exposés (risque de référence) représente le cas particulier du risque relatif.

voir : rapport, risque absolu, risque de référence, risque relatif.

Rapport de vraisemblance

voir : théorème de Bayes.

Rapport des sexes, rapport hommes/femmes (*sex ratio*)

rapport du nombre d'hommes au nombre de femmes dans une population.

Si un groupe de 1 250 sujets comporte 527 hommes et 723 femmes, le rapport des sexes, dans cette population, est de $527/723 = 0,73$.

voir : rapport.

Ratio

terme utilisé en langue anglaise qui se traduit en français par rapport (voir ce terme).

Rationnel

anglicisme résolument impropre censé traduire le mot anglais *rationale* qui désigne le raisonnement justifiant la décision de mettre en place une étude ou un essai ou le choix d'une méthode.

On doit ainsi parler de la justification et non du *rationnel* d'une étude.

R.C.P.

voir : résumé des caractéristiques du produit.

Réaction de type A

voir : effet indésirable attendu.

Réaction de type B

voir : effet indésirable inattendu.

Recherche (*research*)

terme général s'appliquant à toute démarche de quête de connaissances. Une étude, un essai, une expérimentation sont des recherches.

Dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat, "recherche biomédicale" s'applique aux *"essais ou expérimentations organisé(e)s et pratiqué(e)s sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales"* (article L.209-1). Il faut noter que le mot "étude" qui figurait dans la loi initiale de 1988 n'est plus retrouvé après la modification du 23 janvier 1990.

voir : essai, étude, expérimentation, loi Huriet-Sérusclat.

Recherche biomédicale

voir : recherche.

Référence

voir : population de référence, risque de référence, témoin.

Registre (*register, registry*)

système d'identification et d'enregistrement systématiques de tous les cas d'un événement donné (généralement une maladie) dans une zone géographique déterminée (ville, région, pays, etc.).

La constitution d'un registre suppose donc la mise en oeuvre des moyens garantissant l'exhaustivité.

En pharmaco-épidémiologie, les registres (registre de malformations congénitales, registre de cancers, etc.) constituent de précieuses sources de cas, par exemple pour la mesure d'un taux d'incidence ou la réalisation d'une étude cas-témoins.

voir : cas, cas-témoins.

Règle du triple ou des trois (*rule of three*)

affirmation selon laquelle pour garantir, avec une probabilité de 0,95 (95 %), la survenue d'au moins un cas d'un événement de probabilité de survenue $1/x$, il faut surveiller un échantillon de taille n au moins égale à $3x$.

Cette règle est dérivée de l'équation de Poisson qui montre que la probabilité d'observer au moins un cas d'un événement est de 0,95 quand le nombre attendu np vaut 2,996, soit environ 3 (le même calcul montre que cette probabilité est de 0,90 pour $np = 2,30$ et de 0,80 pour $np = 1,61$).

Exemple : si l'on pense que le risque de survenue d'une neutropénie au cours d'un traitement se situe aux alentours de 1/1 000, la surveillance d'un échantillon de 3 000 patients garantira une probabilité de 95 % d'en observer au moins un cas.

On peut, de même, conclure que si aucun cas d'un événement n'a été observé dans un échantillon de taille n , le risque de survenue de cet événement a 95 chances sur 100 d'être compris entre 0 et $3/n$.

Par exemple, lors de la surveillance de 5 200 sujets, aucun cas d'atteinte hépatique n'a été identifié. On peut en conclure, si la surveillance a été correctement effectuée, que le risque d'atteinte hépatique associé à ce médicament a 95 chances sur 100 d'être compris entre 0 et $3/5\,200$ soit entre 0 et $5,8/10\,000$.

voir : loi de Poisson, nombre attendu.

Régression

voir : analyse de régression.

Régression de Poisson (*Poisson regression*)

procédure consistant à prédire la valeur d'une variable dépendante à partir de celle(s) d'une ou plusieurs variable(s) explicative(s), en utilisant un modèle mathématique dérivé de l'équation de Poisson

(le nombre d'événements définissant la variable dépendante étant supposé suivre une loi de Poisson).

Par exemple :

$$\lambda = e^{-\alpha + \beta x}.$$

Dans ce modèle, λ est la variable dépendante (pouvant varier entre 0 et 1), x la variable indépendante et β le coefficient de régression.

voir : analyse de régression, loi de Poisson.

Régression logistique (*logistic regression*)

procédure consistant à prédire la valeur d'une variable dépendante à partir de celles d'une ou plusieurs variable(s) explicative(s) en utilisant un modèle mathématique appelé modèle logistique.

voir : analyse de régression, modèle logistique.

Réintroduction (*rechallenge*)

terme utilisé en imputabilité pour désigner la reprise, volontaire ou non, par un sujet, dans des conditions similaires (de dose, de durée, etc.), d'un médicament soupçonné d'avoir entraîné chez lui un effet indésirable.

La réintroduction est dite positive (*positive rechallenge*) si le traitement entraîne à nouveau la survenue de l'effet, négative (*negative rechallenge*) dans le cas contraire et non concluante si les conditions (posologie, traitements associés, évolution de la maladie, etc.) ne sont plus les mêmes lors de la reprise du traitement.

voir : imputabilité intrinsèque.

Relation normale de soin (*real care, usual care*)

relation thérapeutique dans laquelle le contact avec le malade, le choix du traitement, le bénéfice attendu, les risques encourus, les modalités de surveillance ne sont ni modifiés, ni organisés par une intervention extérieure.

Le médecin prend uniquement en compte l'intérêt de son malade et non celui d'un tiers intéressé par les résultats d'une étude ; dans sa démarche, il est guidé par les connaissances médicales actuelles, les recommandations faites par la communauté scientifique ou les autorités sanitaires.

Le maintien d'une relation normale de soin entre le médecin investigateur et son patient définit les conditions d'une étude observationnelle (voir ce terme).

Réseau (*network*)

"répartition des éléments d'une organisation en différents points".
(dictionnaire Robert).

Le terme de réseau a un sens très large et désigne tout ensemble de personnes ou de structures disséminé à l'échelon d'un territoire géographique et collaborant, de manière permanente ou intermittente, à un objectif commun. On parle ainsi du réseau des délégués médicaux d'un laboratoire pharmaceutique, de réseaux de médecins ou de pharmaciens sentinelles, du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance ou de pharmacologie clinique.

En pharmacovigilance ou pharmaco-épidémiologie, le terme de réseau désigne habituellement un ensemble d'observateurs (médecins ou pharmaciens) volontaires, clairement identifiés et participant régulièrement à un projet coordonné par une structure unique. L'objectif peut être l'identification ou la quantification d'un risque, la description de la prescription ou de l'utilisation d'un ou plusieurs médicament(s).

Résumé des caractéristiques du produit, R.C.P. (*Summary of Product Characteristics, S.P.C.*)

texte rédigé par l'autorité administrative compétente lors de l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique et comportant les renseignements de base la concernant.

Selon l'article R.5128-2 du Code de la Santé Publique, le R.C.P. comporte, entre autres, les renseignements suivants : la dénomination de la spécialité, sa composition qualitative et quantitative, les propriétés pharmacologiques du ou des principe(s) actif(s), les indications thérapeutiques, la posologie et le mode d'administration, les effets indésirables connus, les possibles interactions médicamenteuses, les contre-indications éventuelles, les précautions particulières d'emploi et mises en garde spéciales.

Le texte du R.C.P. (ou annexe I de l'A.M.M.) est repris, en principe dans son intégralité, dans l'édition correspondante du Dictionnaire Vidal des spécialités pharmaceutiques et constitue la monographie de la spécialité.

voir : autorisation de mise sur le marché.

Rétrolectif (*retrolective*)

terme peu usité désignant une étude, quel qu'en soit le type (cohorte ou cas-témoins), s'intéressant à des événements survenus antérieurement à sa mise en place.

L'étude est donc menée à partir de données déjà enregistrées et le chercheur est tributaire de la quantité et de la qualité des données ainsi recueillies.

Rétrolectif est l'antonyme de prolectif et peut être considéré comme synonyme d'historique.

voir : historique, prolectif.

Rétrospectif (*retrospective*)

qui concerne le passé, qui regarde vers le passé.

Rétrospectif est l'antonyme de prospectif. La distinction entre les deux termes repose sur la direction temporelle de l'analyse pratiquée et non sur la période concernée (une étude prospective peut être menée sur des données déjà enregistrées).

Une analyse prospective part du début de l'exposition à un facteur de risque et s'intéresse à l'éventuelle survenue ultérieure d'un événement donné.

Une analyse rétrospective part de la survenue d'un événement et s'intéresse à l'éventuelle exposition antérieure du sujet à un facteur de risque donné.

voir : cas-témoins, cohorte, directionnalité, étude rétrospective, prospectif.

Risque (*risk, hazard*)

probabilité qu'un événement survienne à un instant t sachant qu'il n'était pas survenu à l'instant $t - 1$.

En pharmaco-épidémiologie, le risque désigne la probabilité qu'un sujet (exposé ou non à un médicament) présente un événement au cours d'un intervalle de temps donné sachant qu'il ne le présentait pas dans l'intervalle de temps antérieur. Un risque est le plus souvent estimé par le taux d'incidence de l'événement mesuré dans une population au cours d'une période de temps donnée.

Exemple : si le taux d'incidence annuel mesuré dans une population est de 2,5 pour 1 000, on déduira a priori que chaque sujet de cette population a 2,5 chances sur 1 000 (0,25 %) de présenter l'événement au cours d'une année. Si le risque est constant au cours du temps, le risque pour un sujet au cours d'une période de deux mois serait de $(2,5/1\ 000) \times (2/12) = 0,00042$ soit 4,2 pour 10 000.

Le passage d'une estimation populationnelle (le taux d'incidence) à une estimation individuelle (le risque) peut aboutir à des erreurs d'interprétation si l'on ne tient pas compte d'une éventuelle variation du risque au cours du temps ou d'un sujet à un autre.

voir : déplétion des sujets à risque, inférence, probabilité, risque instantané, taux spécifique.

Risque absolu (*absolute risk*)

risque mesuré dans une population exposée au facteur étudié.

Il cumule le risque de référence que l'on mesurerait dans cette population si elle n'était pas exposée et le risque ajouté par l'exposition.

voir : différence de risque.

Risque ajouté

voir : différence de risque.

Risque alpha

voir : risque de première espèce.

Risque attribuable

voir : différence de risque, fraction étiologique du risque chez les cas exposés.

Risque bêta

voir : risque de deuxième espèce.

Risque de base (*baseline risk, background risk*)

risque mesuré dans une population non exposée au facteur étudié.

Le terme de risque de base est souvent utilisé pour désigner un risque estimé en population générale alors qu'il devrait représenter le risque (de référence) mesuré dans une population ne différant de la population exposée que par le fait qu'elle n'est pas exposée.

voir : différence de risque, population générale, risque absolu, risque de référence.

Risque de première espèce, risque alpha (*type I error, alpha error*)

probabilité de rejeter, à tort, l'hypothèse nulle testée au profit d'une hypothèse alternative préalablement choisie.

Par exemple, lors de la comparaison de deux stratégies thérapeutiques, le risque de première espèce est le risque maximal que l'on accepte de conclure faussement à une différence qui n'existe pas. Le complément du risque de première espèce (soit $1-\alpha$) représente la confiance dans la conclusion choisie.
voir : confiance, hypothèse alternative, hypothèse nulle.

Risque de deuxième espèce, risque bêta (*type II error, beta error*)

probabilité de ne pas rejeter, à tort, au profit d'une hypothèse alternative préalablement choisie, l'hypothèse nulle testée.

C'est, par exemple, le risque de ne pas conclure à une différence donnée qui existe en réalité.

Le complément de cette probabilité ($1-\beta$) représente la puissance du test statistique, de l'étude.

voir : hypothèse alternative, hypothèse nulle, nombre de sujets nécessaires, puissance.

Risque de référence (*reference risk*)

risque mesuré dans une population, dite de référence, en tous points semblable à la population exposée hormis le fait qu'elle n'est pas exposée au facteur étudié.

C'est, par exemple, le risque mesuré dans le groupe de comparaison d'un essai clinique ou d'une étude de cohortes. Le risque de référence est un paramètre fondamental à estimer en pharmaco-épidémiologie. C'est le seul qui quantifie le risque que présenterait un sujet s'il n'avait pas été exposé au médicament étudié. Il peut être très différent du risque qui serait mesuré dans la population générale.

voir : différence de risque, population de référence, risque absolu, risque de base, risque relatif.

Risque de troisième espèce ou risque gamma (*Type III error, gamma risk*)

risque de conclure, lors de la comparaison, au moyen d'un test statistique bilatéral, de deux grandeurs ou de deux stratégies, à la supériorité de l'une d'elles alors qu'elle est, en réalité, inférieure (erreur de signe).

Par exemple, pour comparer l'efficacité de deux traitements A et B, on teste l'hypothèse nulle que les deux traitements sont équivalents ($H_0 : A = B$). Le rejet de cette hypothèse fera conclure à l'existence d'une différence entre ces deux traitements et adopter l'hypothèse alternative $H_1 : A \neq B$; cette différence peut correspondre à $A < B$ ou à $A > B$. L'erreur de signe consisterait à conclure, à tort, à l'une de ces deux éventualités. Le risque de troisième espèce représente la probabilité maximale que l'on accepte de commettre une telle erreur.

Le risque de troisième espèce (ou risque γ) est souvent associé à la problématique de l'essai pragmatique dans lequel on n'envisage pas la possibilité d'une non conclusion en se mettant dans la position d'adopter à tout coup le traitement qui, au terme de l'essai, s'est révélé être le meilleur en fonction des critères choisis.

voir : essai pragmatique, risque de deuxième espèce, risque de première espèce.

Risque en excès

voir : différence de risque.

Risque gamma

voir : risque de troisième espèce.

Risque instantané (*hazard rate, attack rate, force of morbidity*)

probabilité qu'un sujet, jusque-là indemne, présente l'événement étudié au cours d'un intervalle de temps très court tendant vers 0.

Il s'estime à partir d'un taux d'incidence instantané.

voir : fonction de risque instantané, incidence instantanée.

Risque relatif (*relative risk, risk ratio*)

facteur multiplicateur du risque de référence en rapport avec une exposition.

Il se calcule en divisant le risque mesuré dans une population exposée (risque absolu) par celui mesuré dans une population de référence en tous points semblable hormis le fait qu'elle n'est pas exposée (risque de référence).

Exemple : si le risque d'aplasie médullaire mesuré dans une population traitée par un médicament est de 12,6/100 000 et que le risque de référence dans une population identique mais non exposée est, pour la même durée de temps, de 7/1 000 000, le risque relatif est de $(12,6/100\ 000) / (7/1\ 000\ 000) = 18$. On en déduit que le fait de prendre ce médicament durant la période considérée multiplie par 18 le risque de présenter une aplasie médullaire.

Le risque relatif mesure la force de l'association entre l'exposition à un facteur de risque (par exemple, un traitement par médicament) et la survenue d'un événement. Une valeur non significativement différente de 1, indique une absence d'association, une valeur significativement supérieure à 1, une augmentation du risque liée à l'exposition et une valeur significativement inférieure à 1, un effet protecteur de l'exposition. Plus la valeur du risque relatif s'écarte de 1, plus l'on qualifiera l'association de forte.

Il est toujours préférable d'assortir la valeur calculée d'un risque relatif de l'intervalle de confiance, uni- ou bilatéral, correspondant.

Dans l'exemple ci-dessus, l'intervalle de confiance bilatéral à 95 %, pour la valeur calculée 18, associé à cette exposition s'étend de 10,4 à 31,2 ; ceci signifie que la vraie valeur du risque relatif associé à cette exposition a 95 chances sur 100 d'être comprise entre ces deux limites. Autrement dit, que le fait d'être traité par le

médicament durant la période considérée a 95 chances sur 100 d'augmenter le risque d'aplasie médullaire d'un facteur compris entre 10,4 et 31,2.

voir : causalité, intervalle de confiance, population de référence, risque absolu, risque de référence.

Sensibilité (*sensitivity*)

la sensibilité d'un test diagnostique est la proportion de vrais-positifs (sujets malades chez lesquels ce test est positif).

Elle se calcule en divisant le nombre de vrais-positifs (a) par le nombre de fois ($a + c$) où ce test a été pratiqué chez des sujets porteurs de la maladie :

	Malades	Non-malades
Test positif	a	b
Test négatif	c	d
	$a + c$	$b + d$

Un test dont la sensibilité est de 1 (100 %) est positif chaque fois que la maladie est présente, sans faux-négatif.

Par analogie, la sensibilité d'une méthode de détection d'un effet indésirable est la proportion de cas de cet effet indésirable identifiés par cette méthode dans une population.

Exemple : si une surveillance par notification spontanée détecte 12 cas d'atteinte hépatique associés à un médicament alors que 87 sont survenus, la sensibilité de la méthode est de $12/87$ soit 0,14.

voir : faux-négatif, vrai-positif.

Sévère (*severe*)

adjectif qualifiant l'intensité d'un événement indésirable sans forcément préjuger, à la différence de grave (*serious*), de ses conséquences en termes de mortalité ou de morbidité.

Pour bien marquer la différence de sens avec grave, il est souvent préférable de traduire le mot anglais *severe* par intense plutôt que par sévère (exemple : une céphalée intense) et le mot *severity* par intensité. Selon les conventions les plus communément admises, l'intensité d'un événement ou d'un symptôme indésirable est qualifiée de :

- faible si elle n'affecte pas l'activité quotidienne du patient,
- moyenne si elle la perturbe,
- forte si elle l'empêche complètement.

Ainsi, une céphalée induite par un médicament sera qualifiée de faible si le sujet signale cette douleur sans qu'elle ait eu de conséquences notables sur son activité ; de moyenne si le sujet n'a pu mener son activité aussi bien qu'il le souhaitait ; de forte s'il a dû annuler son activité pour rester allongé.

voir : grave.

Sévérité

voir : sévère.

Sex ratio

voir : rapport des sexes.

Signal (*signal*)

événement ou dépassement d'un seuil fixé, convenu comme devant attirer l'attention lors d'une surveillance.

En pratique, on parlera de signal quand la valeur d'un paramètre (nombre de cas d'un événement, taux d'incidence, etc.) s'écarte de ce qui était attendu ou admis. Le seuil, dont le dépassement détermine l'apparition d'un signal, peut être une notion subjective ou établie par un modèle mathématique approprié (par exemple, la limite supérieure de l'intervalle de pari bâti autour du taux d'incidence d'une maladie).

Un signal, après validation (*signal strengthening, signal validation*), constitue une alerte devant entraîner une prise de décision (*decision-making*) ou la mise en place d'une étude adaptée.
voir : alerte, bruit de fond, intervalle de pari.

Simple aveugle

voir : insu.

Simple insu

voir : insu.

Sondage (*poll*)

sélection, à partir d'une population (la population-source), d'un nombre donné d'individus de manière à en étudier les caractéristiques, l'état de santé ou de bien-être, le comportement ou l'opinion sur un problème donné.

La démarche de sondage est inférentielle dans la mesure où les résultats des mesures faites sur l'échantillon seront en général extrapolés à l'ensemble de la population dont il est issu. Ceci suppose que l'échantillon étudié soit représentatif de la population-source vis-à-vis des principales variables pouvant biaiser la mesure ou l'analyse.

Il existe de nombreuses méthodes visant à garantir cette représentativité : la sélection par le hasard des individus dans l'ensemble de la population-source (sondage aléatoire), la sélection d'un certain nombre de groupes d'individus (familles, collectivités) dans cette population (sondage en grappes) ou la réalisation d'un sondage dans chacun des sous-groupes de répartition d'un paramètre donné, comme l'âge, dans la population (sondage stratifié).

Dans tous les cas, la taille de l'échantillon par rapport à la population-source (taux, fraction de sondage) détermine la précision de l'estimation et la validité de l'inférence.

voir : échantillonnage, fraction d'échantillonnage, inférence, population-cible, population-source, tirage au sort.

Sous-notification (*under-reporting*)

absence de notification à une structure de surveillance d'une partie des cas d'un effet indésirable survenus dans une région donnée, au cours d'une période donnée.

La sous-notification peut découler de très nombreux facteurs : absence de motivation ou de temps de l'observateur, absence de diagnostic de l'événement ou non-attribution de cet événement au médicament.

L'efficacité d'une surveillance par notification spontanée peut être quantifiée par la proportion de cas notifiés (nombre de cas d'effets indésirables notifiés divisé par le nombre total de cas survenus dans la population au cours de la même période). Cette proportion, par définition au plus égale à 1 (100 %), peut, dans certains cas, être extrêmement faible quand, par exemple, l'effet indésirable est largement décrit et non grave.

L'inverse de la proportion de cas notifiés, représente le coefficient de sous-notification (coefficient par lequel il faudrait multiplier le nombre de cas notifiés si l'on voulait connaître le nombre de cas réellement survenus).

Exemple : 12 cas d'atteinte hépatique ont été rapportés au cours de la deuxième année de commercialisation d'un médicament. On s'aperçoit ultérieurement que 72 cas étaient en fait survenus au cours de cette période. La proportion de cas notifiés est de $12/72 = 0,17$ (17 %) et le coefficient de sous-notification de $72/12$ soit 6.

Malheureusement, si ces notions sont utiles pour des calculs théoriques et certaines modélisations, il est exceptionnel, en pratique, de connaître avec précision le nombre total de cas réellement survenus, donc de pouvoir calculer la proportion de cas notifiés ou le coefficient de sous-notification. Le plus souvent,

seules des estimations ou des modélisations statistiques, plus ou moins critiquables, sont possibles.

voir : capture-recapture, coefficient de sous-notification, notification spontanée.

Spécificité (*specificity*)

la spécificité d'un test diagnostique est la proportion de vrais-négatifs (sujets non malades chez lesquels ce test est négatif).

Elle se calcule en divisant le nombre de vrais-négatifs (d) par le nombre de fois ($b + d$) où ce test a été pratiqué chez des sujets non porteurs de la maladie.

	Malades	Non-malades
Test positif	a	b
Test négatif	c	d
	$a + c$	$b + d$

Un test dont la spécificité est de 1 (100 %) est toujours négatif quand la maladie est absente, sans faux-positif.

Par analogie, la spécificité d'une méthode de surveillance est sa capacité à ne détecter que les événements correspondant à la définition retenue, sans faux-positifs.

voir : faux-positif, vrai-négatif.

Standardisation (*standardization*)

procédure permettant de rendre deux ou plusieurs taux, estimés dans des populations différentes, comparables vis-à-vis d'une variable dont la distribution diffère dans ces populations.

La standardisation sur l'âge permet, par exemple, de minimiser l'influence d'une répartition différente des âges lors de la comparaison des taux de mortalité mesurés dans deux populations.

La standardisation directe (*direct standardization*), ou méthode de la population type, consiste à calculer, dans la population étudiée,

le taux que l'on observerait si la variable avait, dans cette population, la même distribution que dans une population choisie comme référence.

Pour ce faire, on divise la population étudiée et la population de référence en différents sous-groupes de répartition de la variable considérée (exemple : classes d'âges). On calcule ensuite le nombre attendu d'événements dans chacun des sous-groupes de la population de référence. Ce nombre attendu est le produit de l'effectif de chaque sous-groupe par le taux spécifique correspondant de la population étudiée. Le taux standardisé pour la variable considérée s'obtient en divisant la somme des nombres attendus par l'effectif total de la population de référence.

La standardisation indirecte (*indirect standardization*) ou méthode des taux types, consiste à calculer un nombre attendu d'événements dans chacun des sous-groupes de la population étudiée. Ce nombre attendu est le produit de l'effectif de chaque sous-groupe par le taux correspondant de la population de référence. Le rapport du nombre observé au nombre attendu d'événements est appelé rapport comparatif d'incidence (*standardized incidence ratio* ou SIR) ou rapport comparatif de mortalité (*standardized mortality ratio* ou SMR).

La somme des événements attendus divisée par l'effectif total de la population étudiée permet d'obtenir le taux indexé pour la variable considérée.

voir : taux, taux spécifique.

Stratification (*stratification*)

approche consistant à diviser un échantillon, une population en plusieurs sous-groupes selon la répartition d'un critère donné (âge, statut socio-économique, nombre de médicaments consommés, etc.)

Le calcul de taux spécifiques pour chacun des sous-groupes définis selon la présence d'un facteur ou la valeur d'une variable est une méthode permettant de mesurer l'influence de ce facteur ou de la valeur de cette variable sur la mesure effectuée.

Par exemple, une stratification sur l'âge peut permettre de mettre en évidence qu'un excès de mortalité mesuré dans une population traitée est en réalité dû à une sur-représentation des sujets âgés dans cette population (si la comparaison sur des classes d'âges équivalentes ne montre plus de différence significative par rapport à une population de référence).

La stratification permet également de détecter le possible effet modificateur d'une variable donnée.

Exemple : une stratification sur le degré d'insuffisance rénale montre que le risque d'ototoxicité associé à un aminoside est plus élevé chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère par rapport à ceux atteints d'une insuffisance rénale modérée ou dont la fonction rénale est normale. Le degré d'insuffisance rénale agit comme un modificateur de l'effet ototoxique de cet aminoside.

voir : interaction, taux spécifique.

Suivi (follow-up)

"action de suivre, de surveiller, pendant une période prolongée, en vue de contrôler" (dictionnaire Robert).

En pharmaco-épidémiologie, un suivi désigne un mode de surveillance prospectif mis en place pour identifier la survenue éventuelle d'un événement chez un individu ou dans une population.

On ne parlera de suivi que si le mode de surveillance de l'événement considéré est effectif et pertinent.

voir : cohorte, dynamique, fixe, prospectif.

Suivi fixe

voir : fixe, suivi.

Suivi thérapeutique (*therapeutic follow-up*)

étude prospective menée sur des sujets traités par un médicament dans les conditions prévues par l'autorisation de mise sur le marché. Un suivi thérapeutique équivaut donc généralement à l'étude d'une cohorte exposée (cohorte-traitement).

Suivi thérapeutique désigne également la surveillance d'un patient traité par un médicament, au moyen de dosages plasmatiques de ce médicament ou de ses métabolites, de manière à optimiser l'adaptation posologique (*drug monitoring* ou *therapeutic drug monitoring*).

voir : cohorte, cohorte-traitement, étude observationnelle, métabolite, suivi.

Sujet propre-témoin

sujet comparé à lui-même du fait que son statut d'exposition vis-à-vis du facteur étudié a changé au cours de la période d'étude. Ce changement peut être spontané ou organisé par un protocole, avec ou sans attribution par le hasard de l'ordre des séquences comparées.

Les études avec sujets propre-témoins ont, en principe, l'avantage de réaliser un appariement absolu et donc, de disposer d'une référence de comparaison parfaite. Ceci n'est souvent que théorique car les caractéristiques des sujets peuvent changer au cours du temps (progression d'une maladie), de même que les conditions extérieures (saison, médicaments associés). Le principe même de cette comparaison exige, de plus, que la probabilité de survenue de l'événement soit indépendante de l'ordre des séquences comparées. Ces différents biais ne peuvent être pris en compte de manière satisfaisante que dans le cadre d'une comparaison de séquences dont l'ordre est imposé par un tirage au sort.

voir : appariement, cas-propre-témoin, essai croisé.

Surappariement (*over-matching*)

lors de la comparaison de deux populations appariées, on parlera de surappariement si la procédure d'appariement :

- est inutilement complexe et considère, par exemple, des variables qui ne peuvent aucunement agir comme facteurs de confusion. Ceci peut avoir pour conséquence de restreindre la faisabilité de l'étude, notamment quant à la possibilité de recruter des témoins appropriés,
- porte sur une ou plusieurs variable(s) étroitement associée(s) à la probabilité de survenue de l'événement étudié (en étude de cohortes) ou à la probabilité d'être exposé (en étude cas-témoins). L'objectif de l'appariement est le contrôle de l'influence de variables pouvant agir comme facteurs de confusion en les répartissant de manière équilibrée entre les groupes comparés. Un facteur de confusion est, par définition, lié à la fois au statut du sujet (exposé/non-exposé dans une étude de cohortes ou malade/non malade dans une étude cas-témoins) et à la variable analysée (la survenue de la maladie dans une étude de cohortes, l'exposition dans une étude cas-témoins). Apparier sur un facteur qui n'est lié qu'à la variable analysée peut aboutir à masquer, partiellement ou totalement, une association causale entre exposition et maladie.

Par exemple, dans une étude cas-témoins menée pour rechercher une association entre la prise d'anorexigènes et la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire, les cas et les témoins ont été, entre autres, appariés sur le poids. Dans la situation où les anorexigènes seraient systématiquement consommés par des sujets présentant un excès de poids, et uniquement par eux, le fait d'apparier sur le poids reviendrait à apparier également sur le facteur étudié, la consommation d'anorexigènes, ce qui masquerait son éventuelle association avec la maladie.

voir : appariement, biais de confusion, cas-témoins, rapport de cotes.

Switch

terme anglais signifiant changement, permutation et désignant le fait qu'un sujet (appelé *switcher*) est exposé successivement à deux ou plusieurs facteurs de risque au cours de la période de suivi, sans que ce changement soit organisé par un protocole.

Un *switch* décrit, par exemple, le fait qu'un patient passe, avec ou sans avis médical, d'une stratégie thérapeutique à une autre.

Ainsi dans les études concernant les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, on observe fréquemment des substitutions de traitement dont il faut tenir compte lors de l'évaluation du risque associé à une spécialité donnée.

voir : déplétion des sujets à risque, exposé.

Synergie (*synergism, synergy*)

type d'interaction dans laquelle l'effet d'un facteur sur la variable analysée est majoré par la présence d'un autre facteur.

En pharmacologie, on distingue classiquement :

- la synergie additive complète dans laquelle l'effet obtenu est égal à la somme des effets de chacun des médicaments considérés séparément (synonyme : effet additif),
- la synergie additive partielle dans laquelle l'effet obtenu est supérieur à l'effet du médicament considéré isolément mais inférieur à la somme des effets de chacun des médicaments administrés,
- la synergie potentialisatrice dans laquelle l'effet obtenu est supérieur à la somme des effets de chacun des médicaments considérés isolément.

En épidémiologie, la signification du mot synergie est plus ambiguë ; il désigne habituellement un modèle multiplicatif dans

lequel l'effet obtenu est supérieur à la somme des effets de chacun des facteurs considérés séparément.

voir : additif, interaction, multiplicatif.

Tableau de contingence (*contingency table*)

mode de répartition des sujets au terme d'une étude ou d'une expérimentation recherchant une éventuelle association entre deux variables discontinues ou rendues catégorielles (par exemple, l'exposition à un facteur de risque et la présence d'une maladie).

Le mode de répartition le plus classique (étude de l'association de deux variables dichotomiques) est le tableau à quatre cases ou table 2×2 (*two by two table*), du type :

	Malades	Non malades
Exposés	<i>a</i>	<i>b</i>
Non-exposés	<i>c</i>	<i>d</i>

Dans une étude de cohortes, on répartit les sujets exposés et les sujets non-exposés selon qu'ils ont, ou non, présenté l'événement étudié au cours du suivi.

Dans une étude cas-témoins, on répartit les sujets malades et les sujets non malades selon qu'ils ont été, ou non, exposés antérieurement au facteur étudié.

On peut ainsi, au moyen d'un test statistique, rechercher si la répartition des effectifs dans les quatre cases est compatible avec l'hypothèse nulle d'indépendance entre exposition et maladie.

voir : cas-témoins, cohorte, rapport de cotes, risque relatif, variable dichotomique.

Taux (*rate*)

quantification de la fréquence d'un événement dans une population par unité de temps.

La définition du taux inclut toujours une référence au temps (*par exemple, un taux d'incidence de 6 cas pour 10 000 sujets et par an*). Quand le temps de suivi n'est pas identique pour l'ensemble des sujets de la population étudiée, le nombre de cas de l'événement est souvent rapporté à une somme de personnes-temps parfois appelé temps populationnel (*exemple : 5 cas pour 1 000 personnes-années*). Ceci s'obtient en faisant la somme des temps de suivi ou d'exposition de l'ensemble des sujets de la population.

Une caractéristique importante du taux est le fait que les cas (par exemple, les sujets ayant présenté l'événement) considérés au numérateur sont issus de la population du dénominateur. Autrement dit, on ne doit considérer pour le calcul du dénominateur que des sujets *a priori* susceptibles de présenter l'événement et surveillés d'une manière garantissant l'identification de l'événement étudié.

voir : densité d'incidence, personnes-temps, taux de prévalence, taux d'incidence.

Taux de prévalence (*prevalence rate*)

nombre de cas recensés dans une population au cours d'une période de temps donnée, rapporté au nombre d'individus à risque dans cette population.

Un taux de prévalence inclut les cas apparus durant la période considérée (cas incidents) et les cas survenus antérieurement mais non encore guéris.

voir : prévalence, standardisation.

Taux de sondage

voir : fraction d'échantillonnage, sondage.

Taux d'incidence (*incidence rate*)

nombre de cas apparus dans une population au cours d'une période

donnée, rapporté au nombre de sujets à risque dans cette population.

Le taux d'incidence représente ainsi la "vitesse" de production de nouveaux cas, par unité de temps, dans cette population.

Le taux d'incidence est le paramètre fondamental pour estimer le risque d'un événement ou d'une maladie dans une population ou pour un sujet ou un sous-groupe de cette population.

Pour le calcul d'un taux, le nombre de cas apparus dans la population peut être rapporté au nombre de sujets suivis durant la période considérée ou à la somme des temps de suivi ou d'exposition des sujets constituant cette population.

En pharmaco-épidémiologie, la population étudiée est généralement une population considérée comme exposée car traitée par un médicament, mais peut également être une population non traitée (exemples : population de référence, population générale).

Dans un taux d'incidence, les sujets ayant présenté l'événement (et constituant le numérateur) doivent constituer un sous-groupe de la population du dénominateur (chaque sujet de la population devant avoir, théoriquement, la même probabilité de base de présenter l'événement). Quand on calcule un taux d'incidence, on ne doit donc pas considérer pour le calcul du dénominateur des sujets pour lesquels la probabilité de présenter l'événement est anormalement faible ou nulle (sujets traités trop peu de temps pour être à risque, sujets ne pouvant pas, physiopathologiquement, présenter l'effet considéré) ou qui n'ont pas été surveillés d'une manière garantissant l'identification de l'événement étudié.

voir : incidence, risque, standardisation, stratification, taux.

Taux d'incidence instantanée (*instantaneous incidence rate, force of morbidity*)

taux d'incidence mesuré dans une population au cours d'un instant très court, tendant vers zéro.

Il permet d'estimer le risque instantané d'un événement ou d'une maladie dans cette population et est parfois appelé force de morbidité (*force of morbidity*).

voir : fonction de risque instantané, incidence instantanée.

Taux spécifique (*specific rate*)

taux d'incidence ou de prévalence, calculé dans un sous-groupe donné d'une population.

Par exemple, dans les méthodes de stratification et de standardisation, on calcule des taux spécifiques pour chacun des sous-groupes définis selon la valeur d'une variable donnée, selon la présence ou l'absence d'un critère donné.

voir : standardisation, stratification, taux.

Témoin (*control*)

sujet ou groupe de sujets servant de référence dans une comparaison.

Idéalement, un témoin est issu de la même population-source que le sujet étudié et ne devrait différer de lui que par l'absence du facteur dont on veut mesurer l'influence.

voir : ambulatoire, cas-témoins, population de référence, sujet propre-témoin, témoin de population, témoin hospitalier.

Témoin de population (*community control, population control*)

dans une étude cas-témoins, sujet sélectionné comme témoin en dehors de la structure de soins ou de l'hôpital dans lequel le cas a été identifié.

En ce sens, témoin de population s'oppose à témoin hospitalier (*hospital control*).

Comme toujours, les témoins de population (ou non hospitaliers) doivent provenir de la même population-source que les cas. Ils peuvent être, de ce fait, sélectionnés parmi les patients du médecin

ayant identifié ou suivi le cas ou dans le même sous-groupe de population (voisin de palier, relation proche, etc.).

Pour certains auteurs, les patients se présentant dans un hôpital en consultation externe, mais non hospitalisés, peuvent être considérés comme des témoins de population.

Le terme de témoin ambulatoire est synonyme de celui de témoin de population. Le terme de témoin communautaire est, en revanche, impropre.

voir : cas-témoins, population-source, témoin, témoin hospitalier.

Témoin hospitalier (*hospital control*)

dans une étude cas-témoins, sujet sélectionné comme témoin parmi la population de malades de la structure de soins ou de l'hôpital dans lequel le cas a été identifié.

Témoin hospitalier s'oppose donc à témoin de population. Le choix entre témoins de population et témoins hospitaliers n'est pas toujours aisé. En première analyse, le témoin idéal serait une personne qui aurait été hospitalisée dans la même structure que le cas s'il avait présenté la maladie et, sous l'hypothèse nulle d'indépendance entre maladie et exposition, aurait la même probabilité que lui d'être exposée au facteur étudié.

voir : cas-témoins, population-source, témoin, témoin de population.

Temps de latence

voir : période de latence.

Temps de suivi fixe

voir : fixe.

Temps populationnel (*person-time, population-time*)

somme des temps de suivi ou d'exposition d'une population.

Ce terme est parfois utilisé pour désigner le nombre de personnes-temps utilisé dans le calcul d'un taux d'incidence.

voir : densité d'incidence, personnes-temps, taux.

Terrain (de) (*field*)

désigne une étude menée, non pas à partir d'informations déjà enregistrées (par exemple, dans une base de données), mais sur la base d'informations recueillies spécifiquement sur le terrain pour les besoins de cette étude.

Ce qualificatif peut, par exemple, s'appliquer à une étude de cohorte (*field cohort study*) ou à une étude cas-témoins (*field case-control study*).

voir : base de données.

Test bilatéral (*two-sided test, two-tailed test*)

test statistique dans lequel la zone de rejet de l'hypothèse nulle testée s'étend de part et d'autre de celle-ci.

Par exemple, pour comparer les risques p_1 et p_2 associés à deux médicaments, on décide de tester l'hypothèse nulle $H_0 : p_1 = p_2$ contre l'hypothèse alternative $H_1 : p_1 \neq p_2$. En cas de rejet de H_0 , on conclura, au risque de première espèce fixé, que les deux risques diffèrent. En revanche, l'absence de rejet de H_0 ne permet pas de conclure à l'égalité des risques.

Le choix d'un test bilatéral est conservateur en ce sens qu'il demande d'inclure davantage de sujets qu'un test unilatéral pour avoir une probabilité donnée (la puissance) de détecter une différence donnée entre les variables comparées. Le test bilatéral est cependant à préférer chaque fois que l'on est intéressé à explorer les deux côtés de la zone de rejet, soit $p_1 < p_2$ et $p_1 > p_2$, dans l'exemple ci-dessus.

voir : étude d'équivalence, puissance, risque de deuxième espèce, risque de première espèce, test unilatéral.

Test d'équivalence

voir : étude d'équivalence.

Test unilatéral (*one-sided test, one-tailed test*)

test statistique dans lequel la zone de rejet de l'hypothèse nulle testée ne s'étend que d'un côté de celle-ci.

Par exemple, pour comparer les risques p_1 et p_2 associés à deux médicaments, on décide de tester l'hypothèse nulle $H_0 : p_1 = p_2$ contre une seule hypothèse alternative, choisie à l'avance, qui sera soit $H_1 : p_1 > p_2$ soit $H_2 : p_1 < p_2$. Cette hypothèse alternative sera acceptée, au risque de première espèce fixé, en cas de rejet de H_0 . En revanche, l'absence de rejet de H_0 ne permet pas de conclure à l'égalité des deux risques.

Le choix préalable d'un test unilatéral permet généralement de réduire la taille de l'échantillon nécessaire pour garantir une probabilité donnée (la puissance) de rejeter l'hypothèse nulle si celle-ci s'avère fausse. Ceci impose cependant le choix préalable d'une, et d'une seule, hypothèse alternative unilatérale ($p_1 > p_2$ ou $p_1 < p_2$ dans l'exemple ci-dessus) ce qui n'est pas toujours possible ou opportun.

voir : étude d'équivalence, puissance, risque de deuxième espèce, risque de première espèce, test bilatéral.

Tests multiples

voir : correction pour tests multiples ou répétés.

Théorème de Bayes (*Bayes' theorem*)

première formulation mathématique, par le Révérend Thomas Bayes (1702-1761), du principe des probabilités conditionnelles permettant de calculer la probabilité qu'un événement survienne ou qu'une affirmation soit vraie sous une condition donnée (par

exemple, la positivité ou la négativité d'un test, la présence ou l'absence d'un symptôme).

La formulation du théorème de Bayes appliqué aux tests diagnostiques est la suivante :

$$P(D | T^+) = \frac{P(T^+ | D) \times P(D)}{P(T^+ | D) \times P(D) + P(T^+ | \bar{D}) \times P(\bar{D})}.$$

Dans cette notation :

$P(D | T^+)$ est la probabilité que le sujet soit atteint de la maladie si le test est positif (autrement dit, la valeur prédictive positive du test).

$P(T^+ | D)$ est la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente (autrement dit, la sensibilité du test).

$P(D)$ est la probabilité *a priori* (avant de connaître le résultat du test) que le sujet soit atteint de la maladie (autrement dit, le risque dans la population à laquelle appartient le sujet).

$P(T^+ | \bar{D})$ est la probabilité que le test soit positif si la maladie est absente ; autrement dit, le complément de la spécificité du test (1 - spécificité).

$P(\bar{D})$ est la probabilité *a priori* que le sujet ne soit pas atteint de la maladie ; $P(\bar{D})$ équivaut donc à $1 - P(D)$.

Le théorème de Bayes peut être, plus commodément, formulé à l'aide de cotes :

$$\frac{P(D | T^+)}{P(\bar{D} | T^+)} = \frac{P(D)}{P(\bar{D})} \times \frac{P(T^+ | D)}{P(T^+ | \bar{D})}.$$

Dans cette formulation, la cote de présenter la maladie si le test est positif (cote *a posteriori*) est égale à la cote de présenter la maladie estimée avant analyse (cote *a priori*) multipliée par la cote que le test soit positif si la maladie est présente. Ce multiplicateur de la cote *a priori* est appelé coefficient de vraisemblance (*likelihood ratio*).

Pour les tests diagnostiques (cf. ci-dessus), $P(T^+|D)$ est la sensibilité du test et $P(T^+|\bar{D}) = 1 - \text{spécificité}$, donc :

$$\text{Coefficient de vraisemblance} = \frac{\text{sensibilité}}{1 - \text{spécificité}}.$$

Le théorème de Bayes a reçu de très nombreuses applications en recherche clinique et en épidémiologie.

Il a, entre autres, été appliqué aux démarches d'imputation. Le principe consiste alors à fixer, avant analyse du cas, une cote, dite cote *a priori* (*prior odds*, *pre-test odds* en anglais), que le médicament étudié soit responsable de l'événement indésirable constaté. Cette cote peut être de 1 si l'on n'a aucune raison de privilégier l'hypothèse de responsabilité ou de non responsabilité du médicament dans la survenue de l'événement.

Dans des cas plus favorables, la cote *a priori* peut être estimée à partir de la fraction étiologique du risque chez les exposés (par exemple, on partira d'une cote de $3,5 - 1 = 2,5$ si l'on dispose des résultats d'une étude épidémiologique quantifiant la force de l'association entre l'exposition à ce médicament et la survenue de cet événement par un risque relatif de 3,5).

La cote *a priori* est ensuite multipliée par un ou plusieurs coefficient(s) de vraisemblance correspondant à des informations, signes ou critères que l'on juge pertinents pour l'analyse de causalité. La valeur de chaque coefficient de vraisemblance se calcule en divisant la probabilité d'observer le signe dans l'hypothèse où le médicament est responsable par la probabilité de l'observer dans l'hypothèse où le médicament n'est pas responsable.

Par exemple, si l'on sait que 67 % des malades présentant un effet indésirable donné sont des femmes alors que la proportion de femmes parmi l'ensemble des utilisateurs du médicament étudié est de 42 %, le coefficient de vraisemblance pour le sexe sera de

$0,67/0,42 = 1,6$ si le cas étudié est de sexe féminin et de $0,33/0,58 = 0,57$ s'il est de sexe masculin.

La multiplication de la cote *a priori* par l'ensemble des coefficients de vraisemblance estimés pertinents pour l'analyse de causalité permet d'obtenir la cote finale ou cote *a posteriori* (*posterior odds*, *post-test odds*) de responsabilité du médicament dans la survenue de l'événement considéré. Cette cote *a posteriori* peut être aisément transformée en probabilité.

Par exemple une cote de 5,6 correspond à une probabilité de $5,6/(5,6 + 1) = 0,85$.

voir : cote, imputabilité, probabilité, probabilité conditionnelle, sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive.

Tirage au sort (*randomisation*)

"décision ou désignation par le recours au hasard" (dictionnaire Robert).

Par exemple, dans un essai clinique, le tirage au sort (au moyen d'une table de nombres au hasard ou d'un processus informatique aléatoire) est utilisé pour décider, sans aucune intervention subjective, lequel des traitements à comparer un sujet inclus va recevoir.

L'attribution de l'exposition par tirage au sort est la seule méthode qui garantisse une répartition équilibrée entre les groupes des variables, identifiées ou non, susceptibles de biaiser la mesure ou l'analyse projetée. C'est seulement dans ce cadre que l'on peut, en toute rigueur, avoir recours aux tests statistiques.

Le terme, dérivé de l'anglais, *randomisation*, souvent utilisé à la place de tirage au sort est d'usage impropre.

voir : aléatoire.

Traçabilité (*traceability, tagging*)

possibilité de suivre l'historique d'un conditionnement ou d'un lot de médicaments depuis sa fabrication jusqu'à son stockage, sa dispensation ou son administration à un sujet.

Assurer la traçabilité d'un produit suppose la mise en oeuvre de moyens permettant de retrouver à tout moment l'ensemble des conditionnements et leurs utilisateurs, présents ou passés.

La traçabilité est devenue une exigence réglementaire pour les produits sanguins et les médicaments dérivés du sang humain (article 5 144-25 du Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la vigilance exercée sur les produits dérivés du sang humain).

voir : hémovigilance.

Traité (*treated*)

est considéré comme traité un sujet prenant un médicament dans des conditions (d'indication, de posologie, de durée de traitement, etc.) lui permettant d'en attendre un bénéfice thérapeutique.

Ces conditions ne sont pas forcément superposables à celles qui caractérisent l'exposition, celles-ci définissant les conditions mettant ce sujet à risque de présenter un effet indésirable donné. Selon les cas, un sujet peut donc être traité et exposé, traité et non exposé ou exposé et non traité (si la dose et/ou la durée du traitement sont insuffisantes pour espérer un bénéfice thérapeutique).

voir : bénéfice thérapeutique, exposé.

Triple aveugle

voir : insu.

Triple insu

voir : insu.

U

voir : coefficient de sous-notification.

Unilatéral

voir : intervalle de confiance.

Usage abusif

terme parfois utilisé comme synonyme d'abus (voir ce terme).

Valeur prédictive négative (*negative predictive value*)

probabilité qu'un sujet chez lequel un test diagnostique est négatif ne soit pas atteint de la maladie.

La valeur prédictive négative se calcule en divisant le nombre de vrais-négatifs (d) par le nombre de fois où le test s'est révélé négatif ($c + d$) :

	Malades	Non malades	
Test positif	a	b	$a + b$
Test négatif	c	d	$c + d$

voir : valeur prédictive positive, vrai-négatif.

Valeur prédictive positive (*positive predictive value*)

probabilité qu'un sujet chez lequel un test diagnostique est positif soit atteint de la maladie.

La valeur prédictive positive se calcule en divisant, dans le tableau ci-dessus, le nombre de vrais-positifs (a) par le nombre de fois où le test s'est révélé positif ($a + b$).

voir : valeur prédictive négative, vrai-positif.

Variable (*variable*)

objet d'une mesure pouvant prendre n'importe quelle valeur dans des limites préalablement définies (variable quantitative) ou plusieurs états selon les individus ou les circonstances (variable qualitative).

Si la valeur d'une variable n'est pas modifiée par la présence d'un

facteur ou la valeur prise par une autre variable, on parle de variable indépendante (*independent variable*) ; dans le cas contraire, on parle de variable dépendante (*dependent variable*).
voir : analyse de régression, variable qualitative, variable quantitative.

Variable à deux classes

synonyme de variable dichotomique (voir ce terme).

Variable continue

voir : variable quantitative continue.

Variable dépendante (*dependent variable*)

variable dont la valeur est modifiée par la présence ou la valeur d'une autre variable.

Variable dépendante désigne également une variable dont la valeur peut être prédite, grâce à un modèle mathématique adéquat, à partir de celle d'une autre variable dite indépendante.

voir : analyse de régression, variable, variable indépendante.

Variable dichotomique (*binary variable*)

variable qui ne peut prendre que deux valeurs (par exemple : 0 ou 1, malade ou non malade, vivant ou décédé, etc.).

Certaines variables quantitatives continues (poids, taille, glycémie, créatininémie, etc.) peuvent être transformées, en vue de simplifier une analyse, en variables dichotomiques par la fixation d'un seuil (exemple : les sujets d'une étude sont répartis en deux groupes, ceux ayant un indice de masse corporelle inférieur à 30 et ceux ayant 30 ou plus).

voir : loi binomiale.

Variable discrète

voir : variable quantitative discontinue.

Variable explicative

voir : variable indépendante.

Variable indépendante (*independent variable*)

variable dont l'état ou la valeur modifie celui ou celle d'une autre variable.

Par exemple, dans un modèle de régression, la valeur d'une variable dite dépendante est prédite par celle(s) d'une ou plusieurs variable(s) dite(s) indépendante(s) ou explicative(s) (*explanatory variable*).

voir : analyse de régression, modèle, variable dépendante.

Variable qualitative (*qualitative variable*)

variable servant à caractériser un individu, généralement de manière permanente (exemples : le sexe, le groupe sanguin, la race, etc.).

Variable quantitative continue (*continuous variable*)

variable pouvant, à l'intérieur de certaines limites, prendre un nombre infini de valeurs.

Le poids, la taille, la pression artérielle, la glycémie sont des exemples de variables quantitatives continues.

Variable quantitative discontinue ou discrète (*discrete variable*)

par opposition à une variable continue, variable ne pouvant prendre qu'un certain nombre de valeurs entières à l'intérieur de ses limites de variation (exemples : le nombre d'enfants d'un couple, le nombre d'épisodes d'une maladie, etc.).

Volontaire (*volunteer*)

sujet se prêtant de son plein gré à une recherche biomédicale après avoir donné son libre consentement en pleine connaissance des buts, des contraintes et des éventuels risques inhérents à cette recherche.

Soulignons que l'on ne peut juridiquement faire participer une personne à une recherche sans avoir, au préalable, obtenu son consentement. Selon l'article 7 du pacte international relatif aux droits civils et politiques (3), "*nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne, sans son libre consentement, à une expérience médicale ou scientifique*".

Dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat, il est prévu (articles L.209-9 et 209-10) que pour les cas où le consentement ne peut être recueilli au préalable auprès de la personne qui sera soumise à la recherche (situation d'urgence, mineurs ou sujets sous tutelle), celui-ci sera sollicité auprès d'un proche, de l'autorité parentale ou de tutelle (2).

Selon qu'il présente ou non la maladie qu'est supposé traiter le médicament étudié, un sujet est dit volontaire malade ou volontaire sain (*healthy volunteer*). Pour des raisons éthiques et méthodologiques (désir d'éviter la variabilité induite par la maladie vis-à-vis de la mesure projetée), les essais de Phase I sont généralement menés sur des volontaires sains.

voir : consentement éclairé, essai clinique de Phase I, loi Huriet-Sérusclat.

Vrai-négatif (*true negative*)

sujet non porteur de la maladie qu'est supposé détecter un test et chez lequel ce test est négatif.

voir : spécificité, valeur prédictive négative.

Vrai-positif (*true positive*)

sujet porteur de la maladie qu'est supposé détecter un test et chez lequel ce test est positif.

voir : sensibilité, valeur prédictive positive.

Wash out

mot anglais signifiant littéralement "élimination par lavage" désignant l'élimination, plus ou moins complète, du principe actif d'un médicament au terme d'une période sans traitement.

Une période de *wash out* suffisamment prolongée est indispensable pour ramener les sujets d'une étude à leur état de base, c'est-à-dire pour considérer que le principe actif n'est plus susceptible d'interférer avec la mesure projetée. De tels intervalles libres peuvent être prévus avant l'inclusion de sujets antérieurement traités ou, dans les études de type sujet-propre-témoin, entre les séquences de traitement comparés.

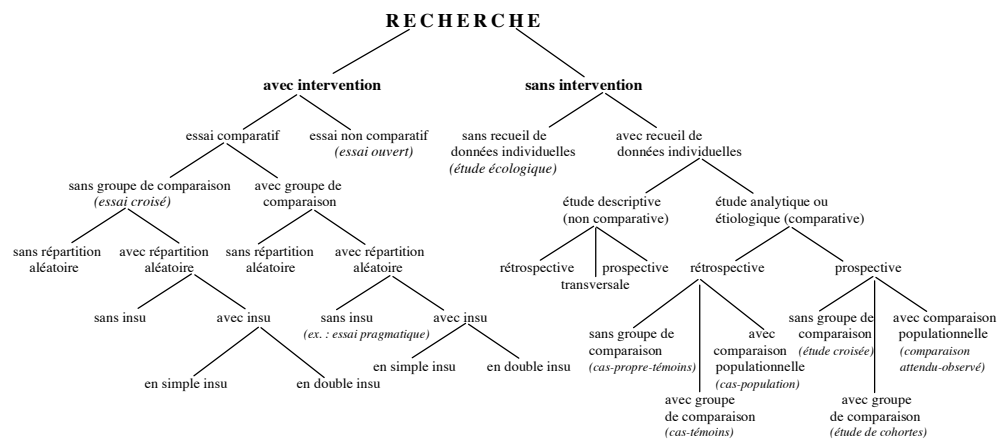
voir : biais de rémanence, essai croisé.

REFERENCES

1. Recommandations de base pour la conduite d'essais cliniques dans la Communauté Européenne. In : La réglementation des médicaments dans la Communauté Européenne, III/3976/68, 17 juillet 1990.
2. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988. Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Journal Officiel de la République Française du 22 décembre 1988.
Texte modifié par :
 - . Loi n° 90-86 du 23 janvier 1990
 - . Loi n° 91-73 du 18 janvier 1991
 - . Loi n° 92-1 336 du 16 décembre 1992
 - . Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993
 - . Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994.
3. Pacte international relatif aux droits civils et politiques : 19 décembre 1966. New York. Journal Officiel de la République Française du 1er février 1982.
4. Paul Robert. Le nouveau Petit Robert. Dictionnaire alphabétique et analytique de la langue française. Paris : Dictionnaires le Robert, 1994.
5. Codes de la Santé Publique, de la famille et de l'aide sociale. Paris : Dalloz, 1993.
6. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Saint-Denis : Agence du médicament, 1994.
7. Comité O.M.S. d'experts de la pharmacodépendance ; vingt-huitième rapport - Genève, 1993.
8. Last JM ed. A dictionary of epidemiology, third edition. New York : Oxford University Press, 1995
9. Jammal A, Allard R, Loslier G ed. Dictionnaire d'épidémiologie. Paris : Editions Maloine, 1988
10. Leclerc A, Papoz L, Bréart G, Lellouch J ed. Dictionnaire d'épidémiologie. Paris : Editions Frison-Roche, 1990.

Annexe 1

Différents types d'étude en pharmaco-épidémiologie



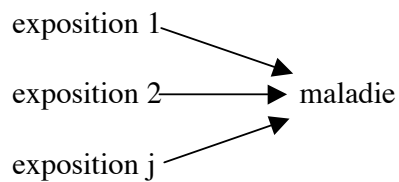
Annexe 2

Différents types de relations entre exposition et maladie

Causalité directe unique :

Exposition —————> maladie

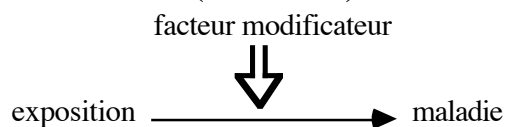
Causalité multiple :



Causalité indirecte :

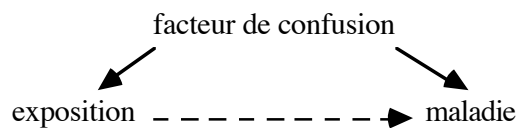
exposition —————> facteur intermédiaire —————> maladie

Modification d'effet (interaction) :



l'effet obtenu n'est pas le même en présence ou en l'absence du facteur modificateur ou selon la valeur qu'il prend

Confusion :



le facteur de confusion, lié à la fois à l'exposition et à la maladie, explique, en tout ou partie, l'association retrouvée entre exposition et maladie.

Annexe 3

Termes impropres fréquemment utilisés dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie

Aveugle (→ insu)

Cluster (→ agrégat, foyer)

Communautaire (→ ambulatoire)

Compliance (→ observance)

Contrôle (→ témoin)

Cross-over (→ croisé)

Date index (→ date de référence)

Design (→ schéma, plan)

Déviatiion standard (→ écart-type)

Droque (→ médicament)

Essai contrôlé (→ essai comparatif)

Matcher, matching (→ apparier, appariement)

Naturalistique (→ en conditions naturelles, en conditions réelles, observationnel)

Odds ratio (→ rapport de cotes)

Pro-droque (→ précurseur)

Randomiser, randomisation (→ tirer au sort, tirage au sort)

Rationnel d'une étude (→ justification d'une étude)

Ratio (→ rapport)

Reporter, rapporter un cas (→ notifier un cas)

INDEX anglais

Cet index alphabétique reprend l'ensemble des termes anglais cités ou définis dans cet ouvrage.

Il indique pour chaque terme, la traduction française la plus communément admise correspondant au terme français défini dans l'ouvrage ; le cas échéant, le signe → indique la définition à laquelle se reporter. Par exemple : "*prior odds*" se traduit par "cote *a priori*" dont la définition est à rechercher à la rubrique "théorème de Bayes".

INDEX anglais

Absolute risk : risque absolu	Attributability : imputabilité
Abuse : abus	Attributable : attribuable ; imputable
Active : actif	Attributable fraction of the risk in the exposed : fraction étiologique du risque chez les cas exposés
Active ingredient : principe actif	Attributable fraction of the risk in the population : fraction étiologique du risque dans la population
Active principle : principe actif	Attributable number of cases : nombre de cas attribuables
Acute : aigu	Attributable risk : différence de risque
Additive : additif	Attrition : attrition
Ad hoc : ad hoc	Average prescribed dose : dose moyenne prescrite
Ad hoc study : étude ad hoc	Average used dose : dose moyenne utilisée
Adjustment : ajustement	Average daily dose (A.D.D.) : posologie quoti- dienne moyenne (P.Q.M.)
Adjustment for multiple comparisons : correction pour tests multiples ou répétés	Background noise : bruit de fond
Admission bias : biais d'hospitalisation	Background risk : risque de base
Adverse drug reaction : effet indésirable	Baseline risk : risque de base
Adverse effect : effet indésirable	Bayes' theorem : théorème de Bayes
Adverse event : événement indésirable	Bayesian : bayésien
Aggregated data : données agrégées	Benefit/risk ratio : rapport bénéfice/risque
Aggregation bias : biais de causalité inversée	Berkson's bias : biais de Berkson
Alert : alerte	Beta error : risque de deuxième espèce
Algorithm : algorithme	Bias : biais
Alpha error : risque de première espèce	Binary variable : variable dichotomique
Alternative hypothesis : hypothèse alternative	Binomial distribution : distribution binomiale
Ambispective : ambispectif	Binomial law : loi binomiale
Analytic epidemiology : épidémiologie analy- tique → épidémiologie	Bioequivalence : bio-équivalence → équivalence
Analytic study : étude analytique	Blinding : mise en oeuvre de l'insu → insu
Assessment : évaluation	Blindness : insu
Association : association	Capture-recapture : capture-recapture
Attack rate : taux d'attaque → risque instantané	

Carry over effect : biais de rémanence	Cohort effect : effet cohorte
Cart versus horse bias : biais de causalité inversée	Cohort study : étude de cohorte
Case : cas	Coincidental : fortuit
Case by case causality assessment : imputabilité	Community control : témoin de population, témoin ambulatoire
Case-cohort : cas-cohorte	Completeness of data : informativité
Case-cohort design : cas-cohorte	Compliance : observance
Case-control : cas-témoins	Compliant : observant → observance
Case-control design : cas-témoins	Concurrent : contemporain
Case-crossover : cas-propre-témoin	Concurrent cohort : cohorte contemporaine → prospectif
Case-crossover design : cas-propre-témoin	Conditional probability : probabilité conditionnelle
Case definition : définition de l'événement ou des cas	Confidence : confiance
Case-not case : cas-non cas	Confidence interval : intervalle de confiance
Case-population : cas-population	Confounding bias : biais de confusion
Case-population study : étude cas-population → cas-population	Confounding by indication : biais d'indication, biais de prescription
Case-report : rapport de cas → notification	Confounding factor : facteur de confusion → biais de confusion
Causality : causalité	Confounding ratio : rapport de confusion
Causality assessment : évaluation causale → causalité, imputabilité	Confounding variable : variable confondante → biais de confusion
Causality assessment method : méthode d'imputabilité	Consistency of data : informativité
Censoring : censure	Constraint : contrainte
Challenge : délai d'apparition → imputabilité intrinsèque	Contingency table : tableau de contingence
Chance : chance ; hasard	Continuity correction : correction de continuité
Chronic : chronique	Continuous variable : variable quantitative continue
Chronopharmacology : chronopharmacologie	Control : témoin
Clinical : clinique	Controlled trial : essai comparatif
Clinical trial : essai clinique	Correlation : association
Closed population : population fermée	Cost-benefit study : étude coût-bénéfice
Cluster : cluster ; agrégat	Cost-effectiveness study : étude coût-efficacité
Cohort : cohorte	Cost-utility study : étude coût-utilité

Cox model : modèle de Cox	Drug interaction : interaction médicamenteuse → interaction
Crossover study : étude croisée	Drug monitoring : suivi thérapeutique
Crossover trial : essai croisé	Drug prescription study : étude de prescription
Cross-sectional study : étude transversale	Drug utilization pattern : profil d'utilisation d'un médicament → étude de consommation, étude d'utilisation
Crude : brut	Drug utilization study : étude de consommation, étude d'utilisation
Database : base de données	Duplicate : doublon
Days of treatment : jours-traitement → personnes- temps	Dynamic : dynamique
Dechallenge : régression à l'arrêt du traitement → imputabilité intrinsèque	Dynamic cohort : cohorte dynamique → cohorte
Decision-making : prise de décision → signal	Dynamic population : population dynamique
Defined Daily Dose : posologie ou dose quotidienne standardisée → D.D.D.	Ecological : écologique
Dependence : pharmacodépendance	Ecological bias : biais de causalité inversée
Dependent variable : variable dépendante	Ecological fallacy : biais de causalité inversée
Depletion of susceptibles : déplétion des sujets à risque	Effect : effet
Descriptive epidemiology : épidémiologie descriptive → épidémiologie	Effect modification : interaction
Descriptive study : étude descriptive	Effect modifier : facteur modificateur → interaction
Determinant : déterminant	Effective : efficace
Diagnostic bias : biais diagnostique, biais de diagnostic	Effectiveness : efficacité → efficace
Direct standardization : standardisation directe → standardisation	Efficacious : actif ; efficace
Directionality : directionnalité	Efficacy : activité → efficace
Disease confounding : biais lié à la maladie → biais protopathique	Efficiency : efficience → efficace
Discrete variable : variable quantitative discontinue ou discrète	Epidemiologic study : étude épidémiologique
Dosage : posologie	Epidemiological study : étude épidémiologique
Dose : dose	Epidemiology : épidémiologie
Double blind clinical trial : essai en double insu → insu	Equivalence : équivalence
Drug : drogue ; médicament	Equivalence study : étude d'équivalence
	Estimate : estimation
	Estimation : estimation
	Etiologic fraction of the risk in the exposed : fraction étiologique du risque chez les cas exposés
	Etiologic fraction of the risk in the population : fraction étiologique du risque dans la population

Etiologic study : étude analytique → étude étiologique	Force of morbidity : force de morbidité → incidence instantanée ; risque instantané ; taux d'incidence instantanée
Evaluation : évaluation	
Event : événement	Force of mortality : force de mortalité → incidence instantanée
Excess risk : risque en excès → différence de risque	Fortuitous : fortuit
Expected adverse drug reaction : effet indésirable attendu	Fortuitous association : association fortuite → association
Expected number : nombre attendu	Frequency : fréquence
Expected-observed comparison : comparaison attendu-observé	Gamma risk : risque gamma ; risque de troisième espèce
Experiment : expérimentation	Gaussian distribution : distribution normale → loi normale
Experimental : expérimental	General population : population générale
Experimentation : expérimentation	Generation effect : effet cohorte
Explanatory variable : variable indépendante ou explicative	Generic drug : médicament générique
Exploratory study : étude exploratoire	Hazard : risque
Exposed : exposé	Hazard function : fonction de risque instantané
Exposed/not-exposed study : étude exposé/non exposé	Hazard rate : risque instantané
Exposure : exposition	Healthy volunteer : volontaire sain → volontaire
False negative : faux-négatif	Hemovigilance : hémovigilance
False positive : faux-positif	Historical : historique
Feasibility study : étude de faisabilité → étude exploratoire	Historical cohort : cohorte historique
Field : terrain (de)	Hospital control : témoin hospitalier
Field case-control study : étude cas-témoins de terrain → terrain (de)	Hypothesis : hypothèse
Field cohort study : étude de cohorte de terrain → terrain (de)	Iatrogenesis : iatrogénie
Fishing expedition : pêche à la ligne	Iatrogenic : iatrogène
Fixed : fixe	Imputability : imputabilité
Fixed cohort : cohorte fixe → cohorte	Incidence : incidence
Follow-up : suivi	Incidence density : densité d'incidence
Follow-up study : étude de cohorte	Incidence density rate : densité d'incidence
	Incidence rate : taux d'incidence
	Incidence rate ratio : rapport de deux taux d'incidence → rapport
	Independent variable : variable indépendante

Index date : date de référence	Metabolite : métabolite
Indirect standardization : standardisation indirecte → standardisation	Method : méthode
Inference : inférence	Methodology : méthodologie
Information bias : biais d'information	Model : modèle
Informed consent : consentement éclairé	Modelling : modélisation → modèle
Instantaneous incidence : incidence instantanée	Misuse : mésusage
Instantaneous incidence rate : taux d'incidence instantanée ; incidence instantanée	Months of treatment : mois-traitement → personnes-temps
Intent to treat analysis : analyse en intention de traiter ou en intention de traitement	Multicentre : multicentrique
Interaction : interaction	Multiplicative : multiplicatif
Intermediate factor : facteur intermédiaire	Multipurpose study : étude à objectifs multiples → étude <i>ad hoc</i>
Interventional : interventionnel	Naturalistic : en conditions naturelles → relation normale de soin
Interviewer bias : biais lié à l'enquêteur	Necessary cause : cause nécessaire → causalité
Investigator : investigateur	Negative association : association négative → association
Joint population : population rejointe	Negative predictive value : valeur prédictive négative
Labelled : décrit	Negative rechallenge : réintroduction négative → réintroduction
Labelled effect : effet connu ou décrit → effet indésirable attendu	Nested case-control : cas-témoins intra-cohorte
Latency : latence → période de latence	Network : réseau
Latency period : période de latence	New drug approval (N.D.A.) : autorisation de mise sur le marché, A.M.M.
Latent : quiescent → période de latence	Nocebo effect : effet nocebo → effet placebo ; placebo
Likelihood ratio : coefficient de vraisemblance → probabilité conditionnelle ; théorème de Bayes	Non-comparative study : étude non comparative
Logistic model : modèle logistique	Non-comparative trial : essai non comparatif
Logistic regression : régression logistique	Non-compliant : non observant → observance
Longitudinal study : étude longitudinale	Non-experimental : observationnel → étude observationnelle
Lost to follow-up : perdu de vue ; attrition	Non-experimental study : étude observationnelle
Mandatory reporting : déclaration obligatoire	Non-observational : interventionnel
Matching : appariement ; assortiment	Non-random sampling : échantillonnage non aléatoire → échantillonnage
Medication : médicament	
Medicine : médicament	
Meta-analysis : méta-analyse	

Normal approximation : approximation normale	Person-weeks : personnes-semaines → personnes-temps
Normal distribution : distribution normale → loi normale	Personal therapeutic benefit : bénéfice individuel direct
Normal law : loi normale	Pharmacodynamic : pharmacodynamique
Notoriety bias : biais de notoriété	Pharmadynamic effect : effet pharmacodynamique
Null hypothesis : hypothèse nulle	Pharmacodynamics : pharmacodynamie → pharmacodynamique
Observational bias : biais d'information	Pharmacoeconomics : pharmaco-économie
Observational study : étude observationnelle	Pharmacoepidemiology : pharmaco-épidémiologie
Odds : cote	Pharmacogenetics : pharmacogénétique
Odds ratio : rapport de cotes	Pharmacokinetics : pharmacocinétique
One-sided confidence interval : intervalle de confiance unilatéral	Pharmacology : pharmacologie
One-sided test : test unilatéral	Pharmacosurveillance : pharmacosurveillance → pharmacovigilance
One-tailed confidence interval : intervalle de confiance unilatéral	Pharmacovigilance : pharmacovigilance
One-tailed test : test unilatéral	Phase I clinical trial : essai clinique de Phase I
Open population : population ouverte ; population dynamique	Phase II clinical trial : essai clinique de Phase II
Open trial : essai ouvert → essai non comparatif	Phase III clinical trial : essai clinique de Phase III
Open study : étude ouverte ; essai non comparatif, étude non comparative	Phase IV study : essai, étude en phase IV
Onset delay : délai d'apparition	Phase IV trial : essai, étude en Phase IV
Over-matching : surappariement	Placebo : placebo
Package insert : notice d'information-patient → autorisation de mise sur le marché	Placebo effect : effet placebo ; placebo
Panel : panel	Placebo group : groupe placebo → placebo
Parallel groups : groupes parallèles	Point incidence : incidence instantanée
Peri-approval study : essai, étude péri-A.M.M.	Point prevalence : prévalence instantanée
Peri-approval trial : essai, étude péri-A.M.M.	Poisson approximation : approximation de Poisson
Person-days : personnes-jours → personnes-temps	Poisson distribution : distribution de Poisson → loi de Poisson
Person-months : personnes-mois → personnes-temps	Poisson law : loi de Poisson
Person-time : personnes-temps ; temps populationnel	Poisson process : processus de Poisson
Person-years : personnes-années → personnes-temps	Poisson regression : régression de Poisson
	Poll : sondage
	Population control : témoin de population
	Population-time : temps populationnel

Positive association : association positive → association	Prolective : prolectif
Positive predictive value : valeur prédictive positive	Prompted reporting : notification facilitée ou suscitée → notification spontanée
Positive rechallenge : réintroduction positive → réintroduction	Proper use : bon usage
Post-marketing observational study (P.M.O.S.) : étude observationnelle après autorisation de mise sur le marché → cohorte	Proportion : proportion
Post-marketing surveillance : surveillance après mise sur le marché → pharmacovigilance	Proportional hazard model : modèle de Cox
Post-test odds : cote <i>a posteriori</i> → théorème de Bayes	Prospective : prospectif
Posterior odds : cote <i>a posteriori</i> → théorème de Bayes	Prospective study : étude de cohorte ; étude prospective
Power : puissance (statistique)	Protective effect : effet protecteur
Pragmatic : pragmatique	Protocol : protocole
Pragmatic trial : essai pragmatique	Protopathic bias : biais protopathique
Pre-test odds : cote <i>a priori</i> → théorème de Bayes	Qualitative variable : variable qualitative
Prediction interval : intervalle de pari ou de fluctuation	Quality adjusted life years : QALY
Prescribed daily dose : dose quotidienne moyenne prescrite → dose	Random : aléatoire
Prescription bias : biais d'indication, biais de prescription	Random error : erreur aléatoire → biais
Prescription channelling : biais d'indication, biais de prescription	Random sampling : échantillonnage aléatoire → échantillonnage
Prevalence : prévalence	Randomisation : tirage au sort
Prevalence rate : taux de prévalence	Rate : taux
Prevalence study : étude transversale	Ratio : rapport
Preventability : évitabilité	Reaction : effet
Preventive fraction of the risk in the population : fraction préventive du risque dans la population	Real care : relation normale de soin
Principal investigator : investigateur principal → investigateur	Recall bias : biais de mémorisation
Prior odds : cote <i>a priori</i> → théorème de Bayes	Rechallenge : réapparition de la symptomatologie à la reprise du traitement → imputabilité intrinsèque ; réintroduction
Pro-drug : précurseur	Recommended daily dose : dose quotidienne recommandée → dose
Probability : probabilité	Record linkage : croisement de fichiers
	Reference group : groupe de référence
	Reference population : population de référence → groupe de référence
	Reference risk : risque de référence
	Referral bias : biais d'hospitalisation

Register : registre	Sensitivity testing : analyse de sensibilité
Registry : registre	Serious : grave
Regression analysis : analyse de régression	Severe : sévère
Regression coefficient : coefficient de régression	Severity : sévérité → sévère
Relative risk : risque relatif	Sex ratio : rapport des sexes, rapport hommes/femmes
Report : déclaration → notification ; rapport	Side effect : effet secondaire
Reporting : déclaration → notification	Signal : signal
Required sample size : nombre de sujets nécessaires	Signal strengthening : validation d'un signal → signal
Research : recherche	Signal validation : validation d'un signal → signal
Retrolective : rétrolectif	Simple blind clinical trial : essai en simple insu → insu
Retrospective : rétrospectif	Simplified clinical trial, S.C.T. : essai clinique simplifié
Retrospective cohort study : cohorte rétrospective	Simpson's paradox : paradoxe de Simpson
Retrospective study : étude rétrospective	Source population : population-source
Reverse causality bias : biais de causalité inversée	Space-time cluster : agrégat spatio-temporel → agrégat
Risk : risque	Spatial cluster : agrégat spatial → agrégat
Risk difference : différence de risque	Specific rate : taux spécifique
Risk factor : facteur de risque	Specificity : spécificité
Risk function : fonction de risque instantané	Sponsor : promoteur
Risk ratio : rapport de risques ; risque relatif	Spontaneous reporting : notification spontanée
Rule of three : règle du triple ou des trois	Standardization : standardisation
Sample : échantillon	Standardized incidence ratio ou S.I.R. : rapport comparatif d'incidence → standardisation
Sample distortion bias : biais de sélection	Standardized mortality ratio ou S.M.R. : rapport comparatif de mortalité → standardisation
Sampling : échantillonnage	Statistical power : puissance statistique → puissance
Sampling fraction : fraction d'échantillonnage	Statistical relationship : association
Sampling rate : taux de sondage → fraction d'échantillonnage	Stratification : stratification
Seeding study : étude promotionnelle	Study : étude
Selection bias : biais de sélection	Sufficient cause : cause suffisante → causalité
Self-medication : automédication	
Sensitivity : sensibilité	
Sensitivity analysis : analyse de sensibilité	

Summary of product characteristics (S.P.C.) : résumé des caractéristiques du produit, R.C.P.	Treatment-days : jours-traitement → personnes-temps
Surrogate endpoint : critère de substitution	Treatment-months : mois-traitement → personnes-temps
Survival bias : biais de survie sélective	Treatment-years : années-traitement → personnes-temps
Survival function : fonction de survie	Trial : essai
Suscited reporting : notification facilitée, ou suscitée → notification spontanée	Triple blind clinical trial : essai en triple insu → insu
Switch : changement de thérapeutique → switch	Trohoc study : cohorte historique → cohorte rétrospective
Switcher : sujet changeant de thérapeutique → switch	True negative : vrai-négatif
Synergy : synergie	True positive : vrai-positif
Synergism : synergie	Two by two table : tableau de contingence
Systematic error : erreur systématique → biais	Two-sided confidence interval : intervalle de confiance bilatéral
Systematic sampling : échantillonnage systé- matique ou pseudo-aléatoire → échantillonnage	Two-sided test : test bilatéral
Tagging : traçabilité	Two-tailed confidence interval : intervalle de confiance bilatéral
Target population : population-cible	Two-tailed test : test bilatéral
Temporal cluster : agrégat temporel → agrégat	Type A reaction : effet de type A → effet indési- rable attendu
Test hypothesis : hypothèse nulle	Type B reaction : effet de type B → effet indési- rable inattendu
Therapeutic benefit : bénéfice thérapeutique	Type I error : risque de première espèce
Therapeutic drug monitoring : → suivi thérapeu- tique	Type II error : risque de deuxième espèce
Therapeutic effect : effet thérapeutique	Type III error : risque de troisième espèce
Therapeutic follow-up : suivi thérapeutique	Under-reporting : sous-notification
Therapeutic index : index thérapeutique	Under-reporting coefficient : coefficient de sous-notification
Therapeutic trial : essai thérapeutique	Unexpected adverse drug reaction : effet indési- rable inattendu
Therapeutic value : intérêt thérapeutique	Unlabelled : non décrit → décrit
Time to onset : délai d'apparition	Unlabelled effect : effet indésirable non décrit → effet indésirable inattendu
Time-window : fenêtre de temps	Untoward effect : effet indésirable
Toxic effect : effet toxique	
Toxic reaction : effet toxique	
Traceability : traçabilité	
Treated : traité	
Treatment-cohort : cohorte-traitement	

Used daily dose : posologie quotidienne moyenne
consommée → dose

Usual care : relation normale de soin

Variable : variable

Volunteer : volontaire

Warning : signal, alerte

Wash out period : période de sevrage thérapeutique
→ wash out

Years of treatment : années-traitement →
personnes-temps